

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

非ステロイド性消炎・鎮痛剤

モービック[®]錠5mg

モービック[®]錠10mg

Mobic[®]Tablets 5mg

Mobic[®]Tablets 10mg

(メロキシカム製剤)

® = 登録商標

剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬
規格・含量	モービック錠5mg : 1錠中メロキシカム5mg含有 モービック錠10mg : 1錠中メロキシカム10mg含有
一般名	和名 : メロキシカム (JAN) 洋名 : Meloxicam (JAN)
製造販売承認年月日	2004年 9月 10日
薬価基準収載年月日	2004年 12月 15日
販売開始年月日	2005年 1月 5日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター TEL : 0120-189-779 医療関係者向けホームページ https://www.bij-kusuri.jp/

本IFは2023年1月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会— (2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用するには、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
(1) 承認条件	2
(2) 流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販 売 名	3
(1) 和 名	3
(2) 洋 名	3
(3) 名称の由来	3
2. 一 般 名	3
(1) 和 名 (命名法)	3
(2) 洋 名 (命名法)	3
(3) ステム	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化 学 名 (命名法) 又は本質	4
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
(1) 外観・性状	5
(2) 溶 解 性	5
(3) 吸 湿 性	5
(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点	5
(5) 酸塩基解離定数	5
(6) 分配係数	6
(7) その他の主な示性値	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤 形	7
(1) 剤形の区別	7

(2) 製剤の外観及び性状	7
(3) 識別コード	7
(4) 製剤の物性	7
(5) その他	7
2. 製剤の組成	8
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	8
(2) 電解質等の濃度	8
(3) 熱量	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報	9
(2) 包装	9
(3) 予備容量	9
(4) 容器の材質	10
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10
V. 治療に関する項目	11
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
(1) 用法及び用量の解説	11
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	12
(1) 臨床データパッケージ	12
(2) 臨床薬理試験	12
(3) 用量反応探索試験	12
(4) 検証的試験	12
(5) 患者・病態別試験	13
(6) 治療的使用	13
(7) その他	14
VI. 薬効薬理に関する項目	16
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16

2. 薬理作用	16
(1) 作用部位・作用機序	16
(2) 薬効を裏付ける試験成績	19
(3) 作用発現時間・持続時間	23
VII. 薬物動態に関する項目	24
1. 血中濃度の推移	24
(1) 治療上有効な血中濃度	24
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	24
(3) 中毒域	27
(4) 食事・併用薬の影響	27
2. 薬物速度論的パラメータ	28
(1) 解析方法	28
(2) 吸収速度定数	28
(3) 消失速度定数	28
(4) クリアランス	28
(5) 分布容積	28
(6) その他	28
3. 母集団（ポピュレーション）解析	28
(1) 解析方法	28
(2) パラメータ変動要因	28
4. 吸 収	29
5. 分 布	29
(1) 血液－脳関門通過性	29
(2) 血液－胎盤関門通過性	29
(3) 乳汁への移行性	30
(4) 髄液への移行性	30
(5) その他の組織への移行性	30
(6) 血漿蛋白結合率	30
6. 代 謝	31
(1) 代謝部位及び代謝経路	31
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	31
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	31
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	31
7. 排 泄	32
(1) 排泄部位及び経路	32
(2) 排 泄 率	32
(3) 排泄速度	32
8. トランスポーターに関する情報	32
9. 透析等による除去率	32
10. 特定の背景を有する患者	32

11. その他	32
Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	33
1. 警告内容とその理由	33
2. 禁忌内容とその理由	33
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	35
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	35
5. 重要な基本的注意とその理由	35
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	38
(1) 合併症・既往歴等のある患者	38
(2) 腎機能障害患者	41
(3) 肝機能障害患者	41
(4) 生殖能を有する者	41
(5) 妊婦	41
(6) 授乳婦	42
(7) 小児等	42
(8) 高齢者	42
7. 相互作用	42
(1) 併用禁忌とその理由	42
(2) 併用注意とその理由	43
8. 副作用	47
(1) 重大な副作用と初期症状	47
(2) その他の副作用	48
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	52
10. 過量投与	52
11. 適用上の注意	52
12. その他の注意	52
(1) 臨床使用に基づく情報	52
(2) 非臨床試験に基づく情報	52
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	53
1. 薬理試験	53
(1) 薬効薬理試験	53
(2) 安全性薬理試験	54
(3) その他の薬理試験	55
2. 毒性試験	55
(1) 単回投与毒性試験	55
(2) 反復投与毒性試験	55
(3) 遺伝毒性試験	56
(4) がん原性試験	56
(5) 生殖発生毒性試験	57

(6) 局所刺激性試験	58
(7) その他の特殊毒性	58
X. 管理的事項に関する項目	59
1. 規制区分	59
2. 有効期間	59
3. 包装状態での貯法	59
4. 取扱い上の注意	59
5. 患者向け資材	59
6. 同一成分・同効薬	59
7. 国際誕生年月日	59
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日	59
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	60
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	60
11. 再審査期間	60
12. 投薬期間制限に関する情報	60
13. 各種コード	60
14. 保険給付上の注意	60
XI 文 献	61
1. 引用文献	61
2. その他の参考文献	62
XII 参考資料	63
1. 主な外国での発売状況	63
2. 海外における臨床支援情報	63
XIII. 備 考	68
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	68
2. その他の関連資料	68

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

メロキシカムはドイツベーリンガーインゲルハイム社で1977年に合成された非ステロイド性消炎・鎮痛剤（NSAID）である。慢性関節リウマチ、変形性関節症などの消炎・鎮痛を目的として開発され、欧米を初めとする世界95ヵ国で承認されている（2023年1月現在）。

その主たる作用機序はシクロオキシゲナーゼ（COX）の活性を抑制して（*in vitro*）、炎症局所におけるプロスタグランジンの生合成を阻害し（ラット、マウス）、消炎・鎮痛作用を示すと考えられている。またシクロオキシゲナーゼ（COX）については、COX-1よりもCOX-2に対して強い阻害活性を示すことが明らかになっている（*in vitro*）。

本邦では、1988年11月から開発に着手し、カプセル剤であるモービックカプセルとして1日1回投与で「慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群」に対する効能・効果が認められ、2000年12月に承認を取得した。2004年9月に錠への剤型変更が承認され、剤型をカプセルから錠に変更した。また、2009年12月に、薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

(1) シクロオキシゲナーゼ（COX）-2 阻害作用

炎症反応に関与するCOX-2を選択的に阻害する（*in vitro*）。（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）

(2) すぐれた消炎・鎮痛効果

関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群の症状に対してすぐれた消炎・鎮痛効果を発揮する。（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

(3) 1日1回投与で痛みをコントロール

1日1回投与で鎮痛効果を発揮する。（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

(4) 再審査終了時における副作用発現率は6.5%（433例/6,693例）

主な副作用は、胃不快感81件（1.2%）、上腹部痛72件（1.1%）、発疹27件（0.4%）、悪心21件（0.3%）、胃炎18件（0.3%）、口内炎18件（0.3%）等であった。臨床検査値においては、一定の傾向を示す変動は認められていない。

重大な副作用として、消化性潰瘍（穿孔を伴うことがある）、吐血、下血等の胃腸出血、大腸炎、喘息、急性腎障害、無顆粒球症、血小板減少、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、水疱、多形紅斑、ショック、アナフィラキシー、血管浮腫、肝炎、重篤な肝機能障害、再生不良性貧血、骨髄機能抑制、ネフローゼ症候群があらわれることが報告されている。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料，最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル，参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

モービック[®]錠 5mg

モービック[®]錠 10mg

(2) 洋名

MOBIC[®] TABLETS 5mg

MOBIC[®] TABLETS 10mg

(3) 名称の由来

リウマチ，変形性関節症の患者が，罹病前のように，運動器が円滑に動きやすくなる（mobile）ことから考えて命名している。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

メロキシカム（JAN）

(2) 洋名（命名法）

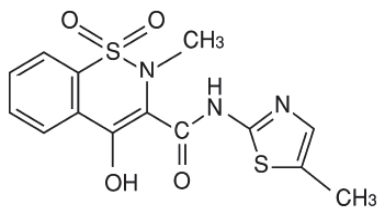
Meloxicam（JAN）

meloxicam（INN）

(3) ステム

-cam：イソキシカム系抗炎症薬

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₄H₁₃N₃O₄S₂

分子量：351.40

5. 化学名（命名法）又は本質

4-hydroxy-2-methyl-*N*-(5-methyl-2-thiazolyl)-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide

4-ヒドロキシ-2-メチル-*N*-(5-メチル-2-チアゾリル)-2*H*-1,2-ベンゾチアジン-3-カルボキサミド-1,1-ジオキシド (IUPAC)

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

UH-AC62 (治験番号)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

淡黄色の粉末である。

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性 (20℃)

溶媒名	本品1gを溶かすに 要する溶媒量 (mL)	溶解性 (日 局)
ギ 酸	9~10	溶けやすい
メタノール	2755~3057	極めて溶けにくい
エタノール (95)	7915~9985	極めて溶けにくい
水	10000以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10000以上	ほとんど溶けない

各緩衝溶液に対する溶解性 (20℃)

緩衝液のpH	本品1gを溶かすに 要する溶媒量 (mL)	溶解性 (日 局)
1	10000以上	ほとんど溶けない
3	10000以上	ほとんど溶けない
5	10000以上	ほとんど溶けない
7	6920	極めて溶けにくい
9	668	溶けにくい
11	169	溶けにくい
13	44	やや溶けにくい

(3) 吸湿性

75%及び93%相対湿度条件下 (25℃) に保存し, その重量の増加量を調査した。その結果, 本品には吸湿性は認められない。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点 : 241℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁ : 1.09

pKa₂ : 4.18

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(6) 分配係数

本品は酸性条件で有機層に溶けやすい傾向が見られる。

分配比 (n-オクタノール/緩衝液)

pH	分配比
1	267
3	508
5	78
7	1.5
9	2.9
11	2.4
13	2.1

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下で本品の安定性を検討した。その結果、外観・UV・純度試験・乾燥減量・定量に変化は認められず安定であった。

		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存 試験		室温散光下	36ヵ月	無色瓶 (密栓)	規格内 (変化なし)
		25℃, 60%R. H., 暗所 30℃, 70%R. H., 暗所	36ヵ月	ポリエチレン袋 ファイバードラム	規格内 (変化なし)
苛酷 試験	温度	60℃, 暗所	1ヵ月	瓶, 密栓	規格内 (変化なし)
		40℃, 暗所	6ヵ月	ポリエチレン袋 ファイバードラム	規格内 (変化なし)
	湿度	25℃, 93%R. H., 暗所	1ヵ月	瓶, 開栓	規格内 (変化なし)
	光	室温 蛍光灯	120万lux・ hr	無色瓶	規格内 (変化なし)
加速試験		40℃, 75%R. H., 暗所	6ヵ月	ポリエチレン袋 ファイバードラム	規格内 (変化なし)

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法

定量法

電位差滴定法



IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	モービック®錠5mg	モービック®錠10mg
成分・含量	1錠中 メロキシカム 5mg	1錠中 メロキシカム 10mg
剤形	淡黄色の錠剤	淡黄色の割線入り錠剤
外形		
直径	約6mm	約8mm
厚さ	約2.3mm	約2.8mm
重さ	約0.09g	約0.18g
識別コード	⊕ C5	⊕ C10

(3) 識別コード

モービック錠5mg : C5 (薬物本体)

モービック錠10mg : C10 (薬物本体)

(4) 製剤の物性

本剤は「日局 一般試験法」, 含量均一性試験により試験を行うときこれに適合する。

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

モービック錠5mg : 1錠中メロキシカム5mgを含有する。

モービック錠10mg : 1錠中メロキシカム10mgを含有する。

添加剤

添加剤としてクエン酸ナトリウム水和物、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウムを含有する。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬・メロキシカムの固体状態での長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度、湿度、光）において、分解物の生成は認められなかった（HPLC法による）。

モービック錠（5mg, 10mg）の長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度、湿度、光）において分解物の生成は認められなかった（HPLC法）。

6. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下で本剤の安定性を検討した。その結果、外観、含量等のすべての試験項目で安定であり、本剤は通常の流通条件下で安定であると考えられた。

各種条件での安定性 (5mg錠, 10mg錠)

試 験	保存条件	期間 (月)	包装形態	成 績	試験項目	
長期保存試験	25℃, 60%R. H. (暗所)	36	PTP PTP/アルミピロー 褐色ガラス瓶	規格外の変化は認められなかった。	性状 含量 溶出試験 純度試験	
苛酷 試験	温度	60℃ (暗所)	PTP PTP/アルミピロー 褐色ガラス瓶	規格外の変化は認められなかった。		
	湿度	25℃, 93%R. H. (暗所)				1
	光	120万lux・hr (約25℃)				
加速試験	40℃, 75%R. H. (暗所)	6	PTP PTP/アルミピロー 褐色ガラス瓶	規格外の変化は認められなかった。		

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

9. 溶 出 性

方 法 : 「日局 一般試験法」パドル法による。

回転数 : 100回転

試験液 : 「日局 一般試験法」崩壊試験法第2液

結 果 : 96.7~106.3% (60分における溶出率)

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

モービック錠5mg : 100錠 (10錠×10) PTP

モービック錠10mg : 100錠 (10錠×10) PTP

700錠 (14錠×50) PTP

(3) 予備容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム／アルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛

関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人にはメロキシカムとして10mgを1日1回食後に経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高用量は15mgとする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V.5 (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

7.1国内において1日15mgを超える用量での安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

7.2他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。

7.3 高齢者では、少量（1回 5mg 1日 1回）から投与を開始するなど慎重に投与すること。

[9.8 参照]

(解説)

7.1本邦における慢性関節リウマチ患者を対象とした前期第Ⅱ相試験の成績から、1回20mg投与は、5～15mgに比し、副作用の発現率が高いことが認められている（次表参照）。

さらに、海外の臨床試験では1回15mgを超えて投与された場合には副作用の発現頻度が高くなり、かつ消化性潰瘍等の重大な副作用が認められたことから、海外では1日最高用量を15mgと設定している。

これらのことを考慮して、本邦における1日最高用量を15mgと設定した。

慢性関節リウマチ患者を対象とした前期第Ⅱ相試験における投与量別副作用発現率

1日投与量	5mg	10mg	15mg	20mg
副作用発現率	8.7%	10.7%	13.8%	33.3%

7.2他の非ステロイド性消炎鎮痛剤と併用した場合、両剤の作用が相加的に働き、副作用の発現

頻度の上昇や、程度が悪化することが考えられる。

以上のことから、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用はできるだけ避けること。

(「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項を参照)

7.3一般に高齢者は非高齢者に比し、副作用の発現頻度の上昇や、程度が悪化することが考えられるため、慎重に投与する必要がある。

(「VIII. 6 (8) 高齢者」の項を参照)

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)

該当しない

(2) 臨床薬理試験

第 I 相臨床試験

健康成人にメロキシカム5, 10, 20mg^{注)}を単回及び10, 20mg^{注)}を1日1回10日間連続経口投与した結果、忍容性に問題はなかった^{1, 2)}。また、バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響は少ないものと考えられた³⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は、通常、成人にはメロキシカムとして10mgを1日1回食後に経口投与する。

(3) 用量反応探索試験

前期第 II 相臨床試験

- 1) 慢性関節リウマチ患者を対象に、漸増法に従い、メロキシカム5, 10, 15及び20mg^{注)}を1日1回4~21週間夕食後に経口投与した結果、至適用量は15mg以下であると考えられた⁴⁾。
- 2) 変形性関節症患者を対象に、メロキシカムを5, 10, 15mgを1日1回4週間夕食直後に経口投与した結果、10mgで最も高い有用性が得られたため、至適用量は10mgであると考えられた⁵⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は、通常、成人にはメロキシカムとして10mgを1日1回食後に経口投与する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

後期第 II 相臨床試験

- ① 慢性関節リウマチ患者を対象に、5, 10, 15mgを1日1回経口投与し至適用量を検討した。その結果、5mgでは効果不十分であり、また、10mgと15mgでは有用性において有意な差が認められなかったことから、1日10mgが適当と判断した^{6, 7, 8)}。
- ② 変形性膝関節症患者を対象に、メロキシカムを二重盲検群間比較試験により、5, 10及び15mgを1日1回4週間投与した結果、有効性において10mgと15mgは5mgに比して優れており、安全性においては3用量間にも有意な差はなかったことから、臨床用量としては10mgが適

当であると判断した⁹⁾。

- ③ 腰痛症，肩関節周囲炎，頸肩腕症候群に対する用量反応試験は実施しなかったが，これらの疾患は主に疼痛症状を主訴とし，変形性関節症の臨床症状及び評価項目と類似している。したがって，変形性関節症の至適用量と同量の10mgが臨床用量として適当であると考えられた。

注) 本剤の承認された用法・用量は，通常，成人にはメロキシカムとして10mgを1日1回食後に経口投与する。

第Ⅲ相試験

- ① 慢性関節リウマチ患者を対象に，メロキシカム10mg及びピロキシカム20mg（対照薬）を1日1回6週間夕食直後に経口投与する二重盲検比較試験を実施し，本剤の有用性が認められた¹⁰⁾。
- ② 変形性膝関節症患者を対象に，メロキシカム10mgを1日1回夕食後及びジクロフェナク25mg（対照薬）を1日3回4週間経口投与する二重盲検比較試験を実施し，本剤の有用性が認められた¹¹⁾。
- ③ 腰痛症，肩関節周囲炎，頸肩腕症候群患者を対象に，メロキシカム10mgを1日1回夕食後及びインドメタシン25mg（対照薬）を1日3回4週間食後に経口投与する二重盲検比較試験を実施し，本剤の有用性が認められた¹²⁾。

2) 安全性試験

長期投与試験

慢性関節リウマチ患者を対象に，メロキシカム10mg 1日1回を12週間以上，最長73週間（平均投与期間33.1週）経口投与した結果，本剤の長期投与による効果の減弱及び副作用発現率の上昇は認められなかった¹³⁾。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

同時比較対照をおいた特別調査（終了）

メロキシカムは海外で実施された多くの臨床試験の結果，従来のNSAIDsと比較して，消化管障害の発生率が低いことが実証されている。しかし，日本人を対象とした本剤の安定性は検証されていない。そこで，関節リウマチ，変形性関節症，腰痛症，肩関節周囲炎，頸肩腕症候群の患者を対象として，国内の日常診療下におけるメロキシカム（モービック[®]カプセル）の消化管障害を中心とする安全性プロファイルと有効性を明らかにすることを目的として，6ヵ月間投与

のプロスペクティブ大規模市販後調査を実施した。

対象は2001年10月～2004年9月の間に全国826の医療機関を受診した前記疾患の患者で、メロキシカムが処方された5,579例であった。

安全性集計対象症例数は5,221例で、副作用が発現した症例は4.0%であった。安全性に影響を及ぼす要因を検討するために、背景因子別に解析を行った結果、「性別」、「合併症有無」、「アレルギー歴有無」、「罹病期間」、「上部消化管の穿孔・潰瘍・出血の既往歴有無」、「現在の喫煙状況」、「副作用歴有無」及び「併用療法有無」において有意差が認められた。

有効性集計対象症例は5,198例で、有効症例は86.8%であった。有効性に影響を及ぼす要因を検討するために、患者背景因子別に解析を行った結果、「罹病期間」、「副作用歴有無」、「投与開始状況」、「併用薬剤有無」及び「併用療法有無」において有意差が認められた。

安全性評価対象となった特別な背景を有する患者は小児が5例、高齢者が3,433例、腎機能障害を有する患者が33例、肝機能障害を有する患者が90例で、これらを評価した結果、特に問題はみられなかった。

今回の市販後調査の結果、日本人を対象とした日常診療下における本剤の安全性及び有効性が確認された¹⁴⁾。

長期使用に関する特別調査（終了）

RA患者を対象に、観察予定期間を18ヵ月、目標例数を300例とし、2002年3月から2005年8月までの3年6ヵ月間に実施され、70施設から357例登録された。

安全性解析対象例数は344例で、副作用が発現した症例は11.6%であり、承認時までの調査における長期投与試験での17.5%と比較して高くはなかった。

安全性に影響を及ぼす要因を検討するために、背景因子別に解析を行った結果、「肝機能障害有無」及び「罹病期間」において有意差が認められた。

有効性集計対象症例は328例で、有効症例は64.0%であった。有効性に影響を及ぼす要因を検討するために、患者背景因子別に解析を行った結果、「性別」及び「アレルギー歴有無」において有意差が認められた。

今回の市販後調査の結果、長期使用の安全性及び有効性が確認された。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

モービックカプセルについて、慢性関節リウマチ[※]、¹⁰⁾、変形性関節症¹¹⁾、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群¹²⁾を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められた。

これらの二重盲検比較試験を含む国内延べ280施設、効果判定の対象となった955例中、承認された効能・効果及び用法・用量における臨床試験成績（636例）は次のとおりであった。

投与対象	有効例数／効果判定例数	有効率（中等度改善以上）
慢性関節リウマチ※	102／306	33.3%
変形性関節症	120／166	72.3%
腰痛症	48／57	84.2%
肩関節周囲炎	37／55	67.3%
頸肩腕症候群	42／52	80.8%

※：治験時にはこの疾患名を用いていたが、現在は「関節リウマチ」を用いる。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

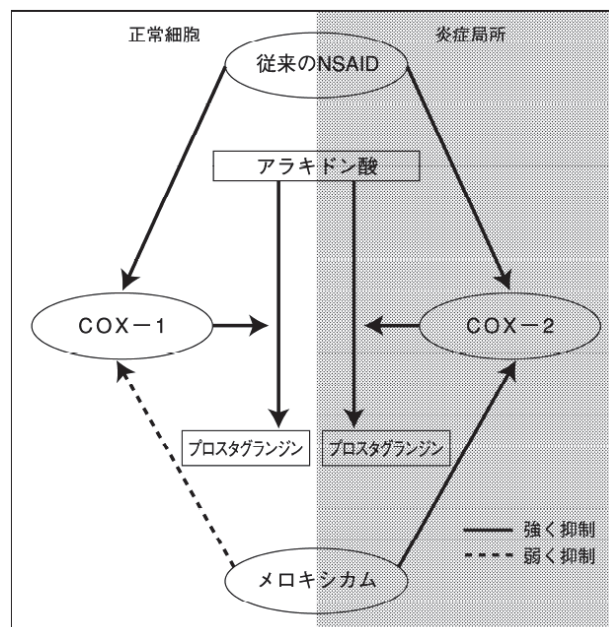
ロキソプロフェンナトリウム水和物，ジクロフェナクナトリウム，ザルトプロフェン，アンピロキシカム，エトドラク，メフェナム酸，インドメタシμφアルネシル，インドメタシンなどの非ステロイド性消炎・鎮痛剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は，最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

メロキシカムはシクロオキシゲナーゼ（COX）の作用を抑制して（*in vitro*）^{15, 16)}，炎症局所におけるプロスタグランジン（PG）の生合成を阻害し（ラット，マウス）¹⁷⁾，消炎・鎮痛作用を示すと考えられる。



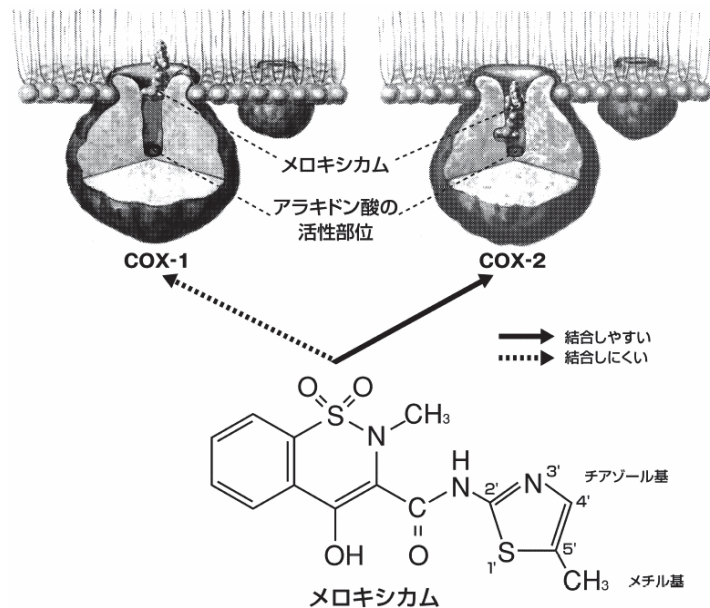
メロキシカムの作用機序

COX-1及びCOX-2の構造とメロキシカムとの結合様式

NSAIDの主な作用機序は、COX活性阻害によるPGの生合成抑制である。1991年、COXには2種類のアイソザイムが存在していることが明らかとなり、主に生理機能の調節に重要な役割を果たしているのがCOX-1、主に炎症に関与するのはCOX-2であることが判明した。

COX-1とCOX-2の立体構造はよく似ているが、アラキドン酸の活性部位へのスペースはCOX-1の方がCOX-2よりも狭いと考えられている。

メロキシカムは、COX-1よりもCOX-2に対して強い阻害活性を示す。これはメロキシカムが構造的にチアゾール基の5'位に突出したメチル基を有し、このメチル基の配置がCOX-2への選択性に関与していると考えられている¹⁸⁾。



COXの構造とメロキシカムの結合イメージ図

VI. 薬効薬理に関する項目

1) COX-1及びCOX-2に対する選択性

① COX-1及びCOX-2に対する阻害活性 (*in vitro*)¹⁵⁾

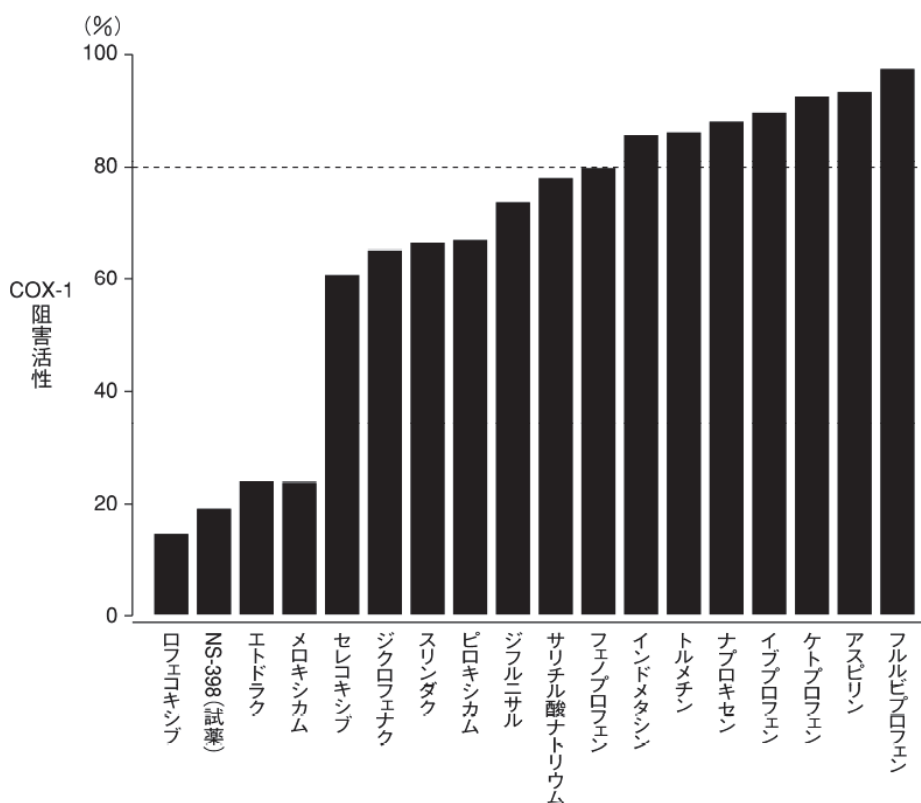
メロキシカムは酵素実験において、COX-1よりもCOX-2に対して強い阻害作用を示した。

COX-1 (ヒツジ精囊由来), COX-2 (ヒツジ胎盤由来) 阻害活性の比較 (*in vitro*)

薬物	IC ₅₀ [μM] (95%信頼区間)		IC ₅₀ [μM] 選択比
	COX-1	COX-2	
メロキシカム	143 (90.3-225)	11.8 (5.69-24.5)	12.1
ピロキシカム	176 (62.4-497)	153 (41.7-560)	1.15
インドメタシン	0.21 (0.09-0.50)	0.36 (0.25-0.51)	0.58

② COX-2活性80%阻害時の濃度におけるCOX-1阻害活性 (*in vitro* [ヒト])¹⁹⁾

各種NSAIDがCOX-2活性を80%阻害した時の濃度におけるCOX-1阻害活性を検討した結果、メロキシカムはCOX-1活性を約25%阻害した。



COX-2活性80%阻害時の濃度におけるCOX-1阻害活性 (*in vitro*)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗炎症作用

① カオリン足蹠浮腫に対する作用 (ラット)²⁰⁾

ラットにカオリン足蹠浮腫を惹起させ抗炎症作用を検討したところ、メロキシカムはピロキシカム、インドメタシン、ジクロフェナクとほぼ同等のID₃₅値を示した。

ラットのカオリン足蹠浮腫抑制作用

薬物	用量 [mg/kg]	n	ID ₃₅ [mg/kg] (95%信頼区間)
メロキシカム	1~8	10	3.35 (2.93~3.91)
ピロキシカム	0.5~8	10	2.71 (2.30~3.25)
インドメタシン	2~8	10	3.42 (2.39~4.49)
ジクロフェナク	2~16	9~10	4.03 (3.01~5.08)
ナプロキセン	2.5~20	15	6.25 (5.46~7.11)

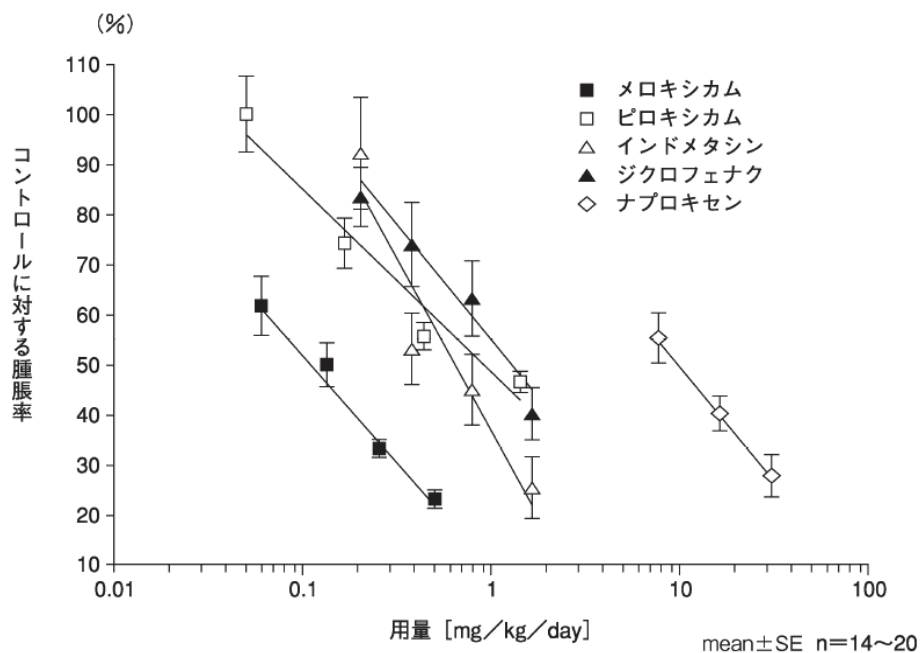
n=例数

ラットの後肢足蹠皮下に10%カオリンを注射して浮腫を誘発させた。各薬物は浮腫誘発30分前に経口投与し、浮腫誘発5時間後に後肢の厚さを測定してID₃₅値を算出した。

VI. 薬効薬理に関する項目

② アジュバント関節炎に対する作用 (ラット) ²⁰⁾

メロキシカムはアジュバント関節炎 (ラット) における後肢腫脹 (2次炎症; 非処置足の腫脹) を用量依存的に抑制した。



ラットのアジュバント関節炎における後肢腫脹 (2次炎症) に対する作用

ラットのアジュバント関節炎における後肢腫脹 (2次炎症) 抑制作用

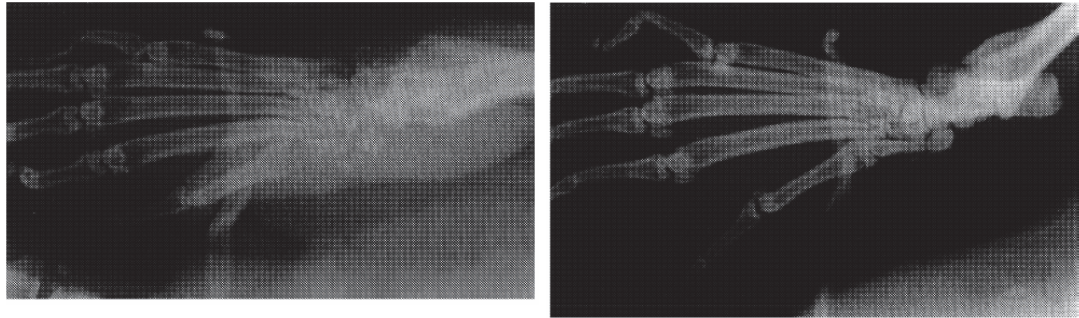
薬物	用量 [mg/kg/day]	n	ID ₅₀ [mg/kg/day] (95%信頼区間)
メロキシカム	0.063~0.5	20	0.12 (0.09~0.14)
ピロキシカム	0.05~1.35	14~15	0.76 (0.49~1.52)
インドメタシン	0.2~1.6	19~20	0.67 (0.50~0.95)
ジクロフェナク	0.2~1.6	20	1.24 (0.84~2.68)
ナプロキセン	8~32	14~15	11.8 (8.12~14.9)

ラットの右後肢足蹠皮下にマイコバクテリア死菌を注射して、アジュバント関節炎を誘発させた。

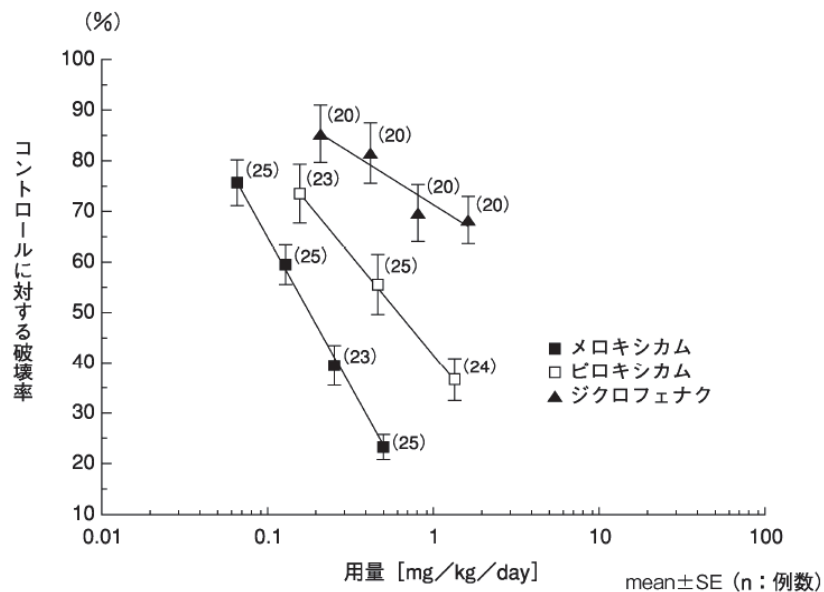
各薬物は、アジュバント処置日より1日1回、21日間経口投与した。非処置後肢の容積をアジュバント処置前と処置後21日目に測定し、その平均増加率をコントロールと比較し、ID₅₀値を算出した。

③ アジュバント関節炎における骨・軟骨の破壊抑制作用（ラット）²¹⁾

メロキシカム投与ラット及びメロキシカム非投与ラット（コントロール）の後肢X線写真を示す。メロキシカム投与ラットは、X線写真により明らかに骨・軟骨破壊抑制作用が確認され、その作用は用量依存的であった。また、メロキシカムはピロキシカム及びジクロフェナクに比べて低用量で用量依存的に骨・軟骨破壊抑制作用を示した。



コントロール
メロキシカム (0.125mg/kg)
X線写真による骨・軟骨破壊抑制作用（ラット）



2次炎症による骨・軟骨破壊抑制作用（ラットアジュバント関節炎）

ラットの右後肢足蹠皮下にマイコバクテリア死菌を注射して、アジュバント関節炎を誘発させた。

各薬物は、アジュバント処置日より1日1回、21日間経口投与し、22日目に非処置後肢の骨及び軟骨破壊の程度をX線写真所見のスコアにより評価し、コントロールと比較した。

ラットのアジュバント関節炎における2次炎症による骨・軟骨破壊抑制作用

薬物	用量 [mg/kg/day]	n	ID ₅₀ [mg/kg/day] (95%信頼区間)
メロキシカム	0.063~0.5	23~25	0.176 (0.152~)
ピロキシカム	0.15~1.35	23~25	0.635 (0.439~)
ジクロフェナク	0.2~1.6	20	>1.6

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 鎮痛作用

① 炎症性疼痛に対する作用（ラット）²⁰⁾

メロキシカムは足蹠浮腫の炎症性疼痛（ラット：Randall Selitto法）に対して、持続性の鎮痛作用を示した。

ラットにおける炎症性疼痛に対する作用

薬物	用量 [mg/kg]	ED ₁₅₀ ^{注)} [mg/kg] (95%信頼区間)			
		90分	180分	360分	18時間
メロキシカム	2~16	5.64 (5.00~6.36)	6.30 (5.61~7.11)	6.14 (5.47~6.93)	15.7 (12.6~21.4)
ピロキシカム	4~64	6.06 (5.24~6.86)	8.37 (7.20~9.56)	13.3 (11.6~15.5)	89 (外挿値)
ジクロフェナク	1~32	2.23 (1.91~2.70)	3.87 (3.40~4.49)	7.67 (6.67~8.99)	>32
インドメタシン	1.5~24	3.09 (2.83~3.38)	7.62 (6.84~8.64)	13.0 (11.9~14.2)	>24
ナプロキセン	5~40	11.0 (9.26~12.8)	13.5 (10.8~16.6)	20.3 (16.9~24.4)	>40

注) ED₁₅₀：疼痛閾値を50%高める用量

② 酢酸writhingに対する作用（マウス）²²⁾

酢酸writhing（マウス）試験においてメロキシカムはピロキシカム及びインドメタシンとほぼ同程度の鎮痛作用を示した。

マウスの酢酸writhingに対する作用

薬物	用量 [mg/kg]	n	writhing数	抑制率 [%]	ID ₅₀ [mg/kg] (95%信頼区間)
コントロール	—	20	28.9±1.8	—	—
メロキシカム	0.3	10	18.6±1.8*	35.6	0.87 (0.82~0.93)
	1	10	14.0±3.3**	51.6	
	3	10	9.6±2.0**	66.8	
	10	10	5.7±1.8**	80.3	
ピロキシカム	0.3	10	21.9±2.1	24.2	0.97 (0.44~2.14)
	1	10	14.6±4.0**	49.5	
	3	10	5.8±1.4**	79.9	
	10	10	4.9±2.0**	83.0	
インドメタシン	1	10	18.2±5.4*	37.0	1.32 (0.19~9.10)
	3	10	4.6±2.2**	84.1	
	10	10	2.8±1.2**	90.3	

平均値±S.E. Dunnettの検定 *：p<0.05, **：p<0.01（コントロールとの比較）

絶食下のマウスに各薬物を経口投与し、1時間後に0.6%酢酸を腹腔内投与した。

酢酸投与後5~20分までの15分間のライジング数を測定した。

3) その他

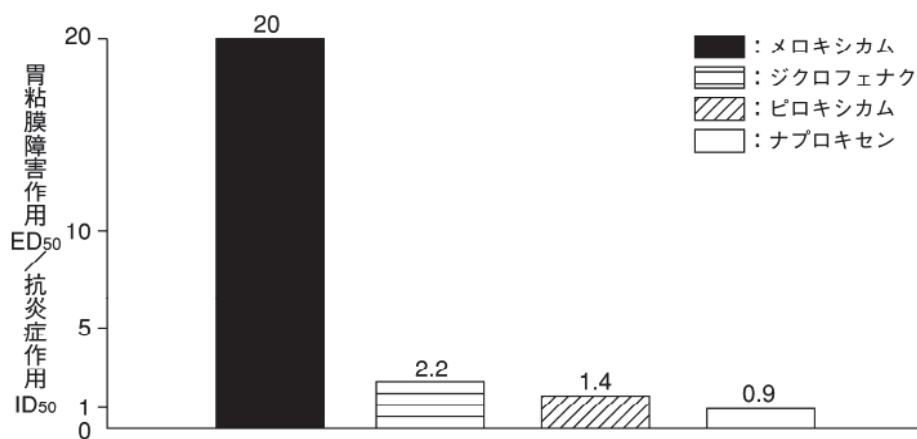
① 消化管に対する作用（ラット）²⁰⁾

胃粘膜障害作用（ED₅₀値）とアジュバント関節炎における抗炎症作用（ID₅₀値）から求めた安全係数

$\frac{\text{胃粘膜障害作用 (ED}_{50}\text{)}}{\text{抗炎症作用 (ID}_{50}\text{)}}$ は、メロキシカムでは20と高い値が得られた。

胃粘膜障害作用／抗炎症作用（ラット）

	胃粘膜障害作用 ED ₅₀ (mg/kg/day)	抗炎症作用 ID ₅₀ (mg/kg/day)	$\frac{\text{胃粘膜障害作用 (ED}_{50}\text{)}}{\text{抗炎症作用 (ID}_{50}\text{)}}$
メロキシカム	2.47	0.12	20
ジクロフェナク	2.71	1.24	2.2
ピロキシカム	1.07	0.76	1.4
ナプロキセン	11.1	11.8	0.9



ラットに各薬物を1日1回3日間経口投与し、最終投与の4時間後に胃・十二指腸を摘出した。一群中の胃粘膜障害作用（消化性潰瘍又は出血性びらんが1ヵ所以上発生）が認められたラットの比率からED₅₀値を算出した。抗炎症作用は、上記アジュバント関節炎に対するID₅₀値。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

単回投与

最高血中濃度：0.72 μ g/mL¹⁾

(1回10mgを空腹時経口投与，健康成人)

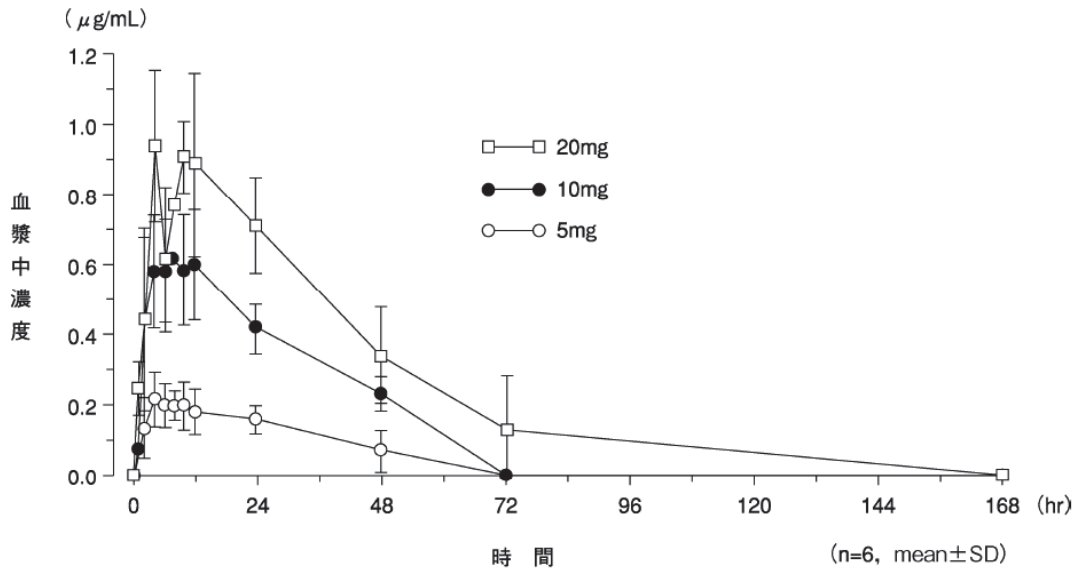
反復投与

最高血中濃度：1.5 μ g/mL (定常状態4日目)²⁾

(1回10mgを食後経口投与，健康成人)

1) 単回投与

健康成人にメロキシカム5, 10, 20mgをカプセル剤として空腹時経口投与したとき, 最高血中濃度 (C_{max}) は約7時間後に得られ, 血中濃度のピークは二峰性を示し, これは腸肝循環及び腸管内へ排泄された後, 腸から再吸収される腸から腸への再循環 (enteroenteric circulation) によると考えられた^{1, 23)}。 C_{max} 及びAUCは用量相関性を示した¹⁾。



メロキシカム単回経口投与後の血漿中濃度推移 (カプセル剤として空腹時投与)

メロキシカム単回経口投与後の薬物動態パラメータ (カプセル剤として空腹時投与)

Dose	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-168} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	Vd (L)	Cl_{tot} (L/hr)
5mg	0.26 ± 0.06	7.00 ± 2.76	—	7.87 ± 2.13	—	—
10mg	0.72 ± 0.20	7.00 ± 3.29	27.59 ± 7.30	22.79 ± 3.61	13.69 ± 3.70	0.35 ± 0.05
20mg	1.06 ± 0.15	8.33 ± 3.67	25.42 ± 8.70	42.16 ± 15.14	16.81 ± 4.14	0.49 ± 0.15

n=6, mean \pm SD

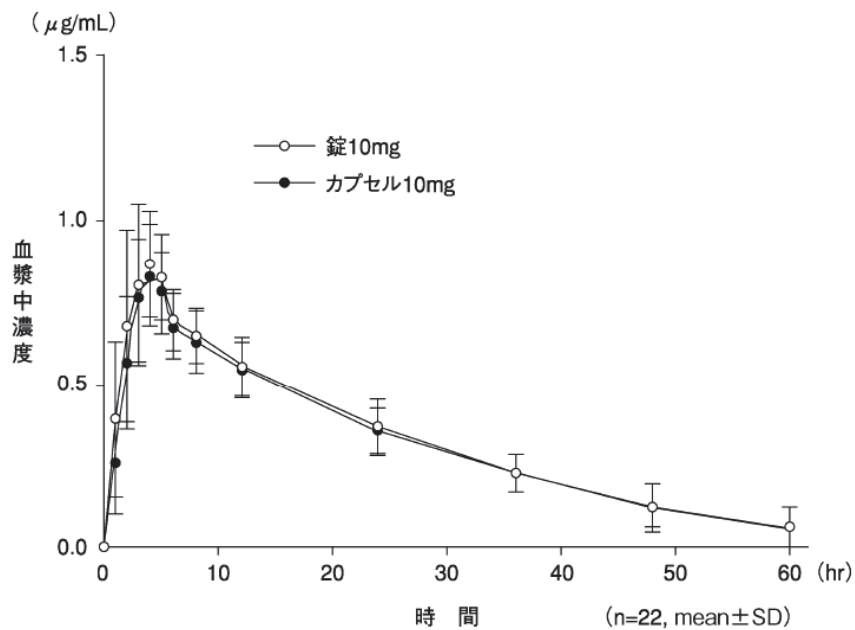
(—: 検出限界のため, 薬物動態パラメータの算出が不能であった。)

注) 本剤の承認された用法・用量は, 通常, 成人にはメロキシカムとして10mgを1日1回食後に経口投与する。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 生物学的同等性

健康成人男子を対象にメロキシカム10mgを錠剤及びカプセル剤として空腹時投与し、薬物動態パラメータを比較した結果、両製剤が生物学的に同等であることが確認された²⁴⁾。



錠10mg及びカプセル10mgを空腹時単回投与した後の薬物動態パラメータ

	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	MRT_{po} ^{注)} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)
錠剤	0.917 ± 0.149	22.92 ± 4.83	27.07 ± 4.37	18.32 ± 2.83	3.818 ± 1.053
カプセル	0.853 ± 0.144	22.34 ± 4.40	28.11 ± 4.68	18.81 ± 3.05	4.000 ± 0.690

注) MRT_{po} : 平均滞留時間

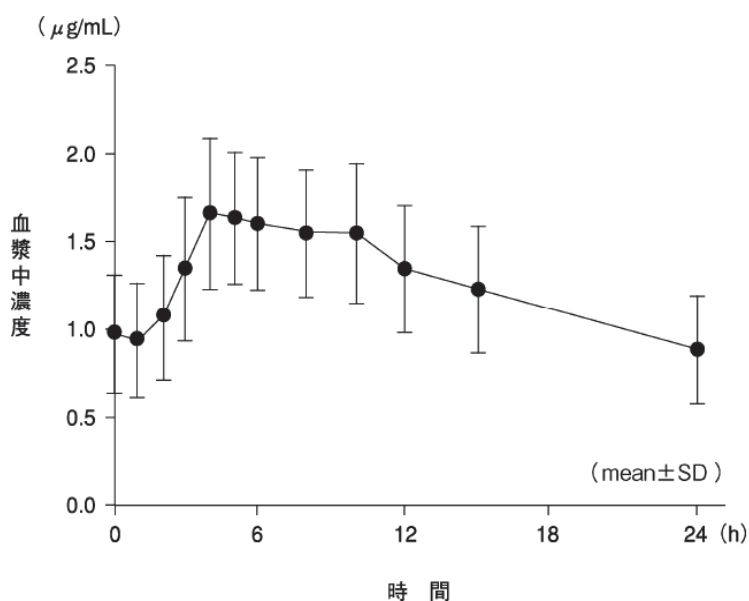
n=22, mean±SD

3) 反復投与

健康成人男子にメロキシカム10mgをカプセル剤として食後に7日間反復投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁵⁾。

メロキシカム10mg反復投与後の薬物動態パラメータ（食後投与）

C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-r} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C _r ($\mu\text{g/mL}$)	MRT (h)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)
1.842 \pm 0.428	30.21 \pm 7.88	0.875 \pm 0.300	29.95 \pm 7.40	18.68 \pm 5.20	5.160 \pm 1.599

n=25, mean \pm SD

メロキシカム10mg反復投与後の血漿中濃度推移（食後投与）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

健康成人にメロキシカム10mgをカプセル剤として空腹時及び食後に経口投与したときの薬物動態パラメータを比較した。その結果、C_{max}は食後投与時で高かったが、AUCに差が認められず、メロキシカムの吸収に対する食事の影響は少ないものと考えられた³⁾。

メロキシカム10mg単回経口投与後の薬物動態パラメータ（空腹時及び食後投与）

薬物動態 パラメータ	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₇₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
空腹時投与	0.741 \pm 0.101	8.0 \pm 8.0	28.7 \pm 5.6	26.6 \pm 5.0
食後投与	0.851 \pm 0.139	5.0 \pm 1.0	23.7 \pm 5.3	26.9 \pm 5.1

mean \pm SD, n=12

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

0.38L/hr (10mg食後経口投与, 健康成人)²⁾

(5) 分布容積

11.52L (10mg食後経口投与, 健康成人)²⁾

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収

(1) 吸収部位

該当資料なし

<参考；動物データ>

絶食ラットで¹⁴C-メロキシカム（1mg/kg）の吸収部位を検討した。

消化管の広い部位で吸収された。

(ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料)

(2) 吸収率

該当資料なし

<参考；外国人データ>

約100%（30mg経口投与，健康成人）²⁶⁾

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考；外国人データ>

97%（30mg経口投与）²⁶⁾

注）本剤の承認された用法・用量は，通常，成人にはメロキシカムとして10mgを1日1回食後に経口投与する。

5. 分 布

該当資料なし

<参考；動物データ>

ラットに¹⁴C-メロキシカム1mg/kgを経口投与した場合，4時間後に組織内放射能濃度は最大となり，消化管，肝臓，血液，腎臓に高濃度に分布し，次いで肺，甲状腺及び心臓で高かった²⁷⁾。

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考；動物データ>

ラットに¹⁴C-メロキシカム1mg/kgを経口投与した。脳へはほとんど移行しなかった²⁷⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考；動物データ>

妊娠13日目のラットに¹⁴C-メロキシカムを1mg/kg経口投与した。

胎児中の放射能濃度は投与1時間後に0.01 $\mu\text{g eq/g}$ となり，4時間後には0.04 $\mu\text{g eq/g}$ となり，胎

児への移行が認められたが、母体の血中濃度はそれぞれ1.17 $\mu\text{g eq/mL}$ 及び2.5 $\mu\text{g eq/mL}$ であり、母体血中濃度よりも著しく低く推移した²⁸⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考；動物データ>

分娩後9～11日の授乳中ラットに¹⁴C-メロキシカム5mg/kgを経口投与した。投与5時間以降の乳汁中濃度は血中よりも約1.2～1.7倍高く推移した²⁹⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考；動物データ>

アジュバント関節炎ラットに¹⁴C-メロキシカムを経口投与したところ、オートラジオグラムにおいて放射能は前肢にほとんど認められず、炎症部位に選択的に分布することが認められた。また、染色像においてもメロキシカムは炎症部位である後肢結合組織内に高濃度に移行することが認められ、この分布は投与後24時間持続することが示された³⁰⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考；外国人データ>

1) *in vivo*試験成績

健康成人に¹⁴C-メロキシカム30mgを経口投与したとき、血清蛋白との結合率は99%以上であった²⁶⁾。

2) *in vitro*試験成績

ヒト血漿蛋白との結合率は99%以上であり³¹⁾、主結合蛋白はアルブミンであると考えられた³²⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は、通常、成人にはメロキシカムとして10mgを1日1回食後に経口投与する。

6. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考；外国人データ>

健康成人に¹⁴C-メロキシカム30mgを経口投与したとき、血漿中ではほとんどが未変化体であり、代謝物はほとんど認められなかった²⁶⁾。

尿中には未変化体は認められず、主な代謝物は5'-ヒドロキシメチル体、5'-カルボキシ体及びチアジン環の酸化的開裂によって生じるオキサム酸化合物などであった²⁶⁾。

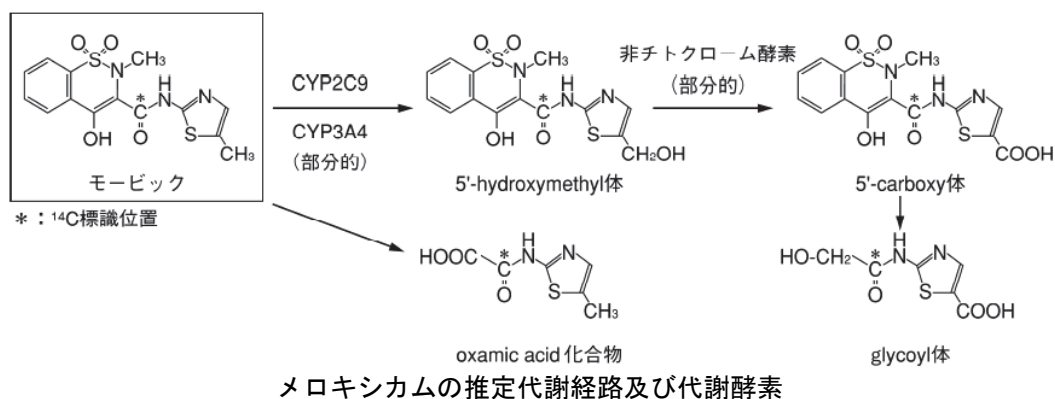
¹⁴C-メロキシカム30mg経口投与後の尿及び糞中未変化体及び代謝物
<試料中の存在割合、%> (空腹時投与、投与2時間後に食事摂取)

	尿	糞
	0～48時間	0～96時間
未変化体	0～0.8%	0.6～7.6%
glycoyl体	7.0～11.0	—
oxamic acid化合物	32.3～36.5	—
5'-carboxy体	29.1～34.4	87.4～98.0
5'-hydroxymethyl体	17.3～18.8	0.4～2.3
その他	0.4～2.0	0.1～1.2

注) 本剤の承認された用法・用量は、通常、成人にはメロキシカムとして10mgを1日1回食後に経口投与する。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

メロキシカムの代謝には主に肝臓のチトクロームP-450のCYP2C9が、また、部分的にCYP3A4が関与することが示唆された³³⁾。



(3) 初回通過効果の有無及びその割合

バイオアベイラビリティが97%であることから、初回通過効果は無視できると考えられる³⁴⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

主代謝物oxamic acid化合物、5'-hydroxymethyl体及び5'-carboxy体には、抗炎症作用は認められなかった。

(バーリンガーインゲルハイム社 社内資料)

7. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路

<参考；外国人データ>

尿及び糞中²⁶⁾

(2) 排 泄 率

<参考；外国人データ>

健康成人に¹⁴C-メロキシカム30mgを経口投与したとき、未変化体及び代謝物の総量は、投与後168時間までに尿中に約43%、180時間までに糞中に約47%排泄された²⁶⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

注) 本剤の承認された用法・用量は、通常、成人にはメロキシカムとして10mgを1日1回食後に経口投与する。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

血液透析

<参考；外国人データ>

末期腎不全患者において血中濃度は血液透析の影響を受けなかったことから、本剤は血液透析によって除去されないと考えられる³⁵⁾。

10. 特定の背景を有する患者

<参考；海外データ>

高齢者では非高齢者に比較して、 $t_{1/2}$ とMRTが延長する傾向が認められている。

患者（慢性関節リウマチ及び変形性関節症）における検討では、高齢女性患者では定常状態における C_{max} 及びAUCが、非高齢女性患者に比較して有意に高値を示すこと、中等度の腎障害患者においては腎機能正常者に比べ全身クリアランスが有意に大きく定常状態におけるAUCが有意に低値を示すこと、肝機能障害患者においては健康成人とほとんど同じ推移を示すことが確認されている³⁴⁾。

(ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料)

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 消化性潰瘍のある患者 [プロスタグランジン合成阻害作用により、胃粘膜防御能が低下し、消化性潰瘍を悪化させるおそれがある] [9.1.2参照]
- 2.2 重篤な血液の異常がある患者 [9.1.3参照]
- 2.3 重篤な肝機能障害のある患者 [9.3.1参照]
- 2.4 重篤な腎機能障害のある患者 [9.2.1参照]
- 2.5 重篤な心機能不全のある患者 [9.1.4参照]
- 2.6 重篤な高血圧症の患者 [9.1.5参照]
- 2.7 本剤の成分、サリチル酸塩（アスピリン等）又は他の非ステロイド性消炎鎮痛剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2.8 アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者 [重症喘息発作を誘発するおそれがある] [9.1.6参照]
- 2.9 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

（解説）

- 2.1 非ステロイド性消炎鎮痛剤のプロスタグランジン（PG）合成阻害作用により、胃粘膜血流減少、胃液分泌増加、粘膜の抵抗性低下が生じ、消化管障害があらわれることがある。また、消化管粘膜に対する直接的な局所刺激も消化管障害の原因と言われている。
消化性潰瘍のある患者では、本剤のような非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により消化性潰瘍を増悪させる可能性があることから、投与を避ける必要がある。
（ただし、「VIII.6（1）合併症・既往歴等のある患者」9.1.2の項を参照）
- 2.2 非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により、溶血性貧血、無顆粒球症等の血液障害の副作用が報告されている。
重篤な血液の異常がある患者に対しては、本剤の投与により血液の異常が悪化する可能性があることから、投与を避ける必要がある。
- 2.3 非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により、肝障害の副作用が報告されている。
重篤な肝障害のある患者に対しては、本剤の投与により肝障害を悪化させる可能性があることから、投与を避ける必要がある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 2.4 腎機能障害等の腎血流量が低下している患者では、PG類の産生が亢進しており、腎血流量を維持しようとする状態にある。このような状態に非ステロイド性消炎鎮痛剤を投与した場合、PG類により保持されていた腎血流量が減少し、急激に腎機能が悪化する可能性がある。また、非ステロイド性消炎鎮痛剤では免疫的な機序によって発生する間質性腎炎や、腎髄質の血流低下により生じるとされる腎乳頭壊死などの腎機能障害も報告されている。以上のことから、重篤な腎機能障害のある患者に対しては、本剤のような非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与を避ける必要がある。
- 2.5 非ステロイド性消炎鎮痛剤のPG合成阻害作用により、腎での水、ナトリウム貯留や、末梢血管での抵抗性の上昇が生じ、循環体液量が増加することがある。循環体液量が増加した場合、心仕事量が増大し、心機能不全のある患者では心機能を悪化させる可能性がある。また、心不全や高血圧等のレニン－アンジオテンシン系の活性が亢進した状態で非ステロイド性消炎鎮痛剤を使用すると、PG合成が抑制され、アンジオテンシンⅡの血管収縮作用が優位となり、血圧上昇（後負荷増加）がみられ、血行動態の悪化をもたらす可能性もある。以上のことから、重篤な心機能不全のある患者では本剤の投与を避ける必要がある。
- 2.6 非ステロイド性消炎鎮痛剤のPG合成阻害作用により、腎での水、ナトリウム貯留や、末梢血管での抵抗性の上昇が生じ、循環体液量が増加することがある。循環体液量が増加した場合、高血圧症の患者では血圧を上昇させる可能性がある。また、心不全や高血圧等のレニン－アンジオテンシン系の活性が亢進した状態で非ステロイド性消炎鎮痛剤を使用すると、PG合成が抑制され、アンジオテンシンⅡの血管収縮作用が優位となり、血圧が上昇する可能性もある。以上のことから、重篤な高血圧症の患者では本剤の投与を避ける必要がある。
- 2.7 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与を避ける必要がある。同様に、サリチル酸塩（アスピリン等）や、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤に対して過敏症の既往歴のある患者に対しても本剤の投与を避ける必要がある。
- 2.8 アスピリン喘息とは、アスピリンを代表とする非ステロイド性消炎鎮痛剤等によって誘発される気管支喘息のことを示す。明確な機序は解明されていないが、アスピリン喘息は非免疫機序により発症するといわれ、PG系の合成を非ステロイド性消炎鎮痛剤が阻害することにより、リポキシゲナーゼ系代謝産物のロイコトリエンの産生が亢進し気道収縮を引き起こすという説がある。このような患者では、本剤のような非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与は避ける必要がある。
- 2.9 動物における生殖・発生毒性試験において、胎児に対し種々の影響が認められているので、妊婦や、妊娠している可能性のある女性に対する投与は避けること。
（「VIII.6 (5) 妊婦」の項を参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1本剤はin vitro試験において、シクロオキシゲナーゼ（COX）-1に対してよりもCOX-2をより強く阻害することが確認されているが、日本人を対象とした臨床試験ではCOX-2に対してより選択性の低い非ステロイド性消炎鎮痛剤と比較して、本剤の安全性がより高いことは検証されていない。特に、消化管障害発生のリスクファクターの高い患者（消化性潰瘍の既往歴のある患者等）への投与に際しては副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

17.1.3、17.1.8、18.5参照）

8.2消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。また、薬物療法以外の療法も考慮すること。

8.3長期投与する場合には、定期的かつ必要に応じて尿検査、血液検査、肝機能検査及び便潜血検査等を行うこと。

8.4感染症を不顕性化するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

8.5眼の調節障害、眠気等の精神神経系症状があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう十分注意すること。

（解説）

8.1 本剤は*in vitro*試験において、シクロオキシゲナーゼ-1よりもシクロオキシゲナーゼ-2をより強く阻害することが確認されている。（「VI. 薬効薬理に関する項目」の項を参照）

理論的にはシクロオキシゲナーゼ-2に選択的に作用する薬剤は、そうでない薬剤（シクロオキシゲナーゼ-2に対してより選択性の低い非ステロイド性消炎鎮痛剤）に比し消化管障害の程度や頻度は小さいと考えられている。

一方、海外の臨床試験（本剤投与量7.5mg, 15mg）^注では、本剤の安全性は対照薬（ピロキシカム、ジクロフェナク、ナプロキセン）に比し同等もしくは優れていることが認められた。しかし、市販後に消化管障害発生のリスクファクターの高い患者（消化性潰瘍の既往歴のある患者等）へ投与され、その結果、消化器系の重篤な副作用が報告された。

また、国内における第Ⅲ相二重盲検比較試験では、変形性関節症を対象とした試験において本剤の安全性は対照薬に比し優れていたが、他の2試験では安全性について対照薬との間に有意差は認められなかった。（「V.5. 臨床成績」の項を参照）

以上のことから、消化管障害発生のリスクファクターの高い患者に本剤を投与する際には、副作用の発現に留意し、十分に観察を行う必要がある。

注）本剤の承認された用法・用量は、通常、成人にはメロキシカムとして10mgを1日1回食後経口投与である。

<参考>

1) *in vitro*試験におけるCOX-1, COX-2に対する阻害活性の比較

	酵素実験
IC ₅₀ (COX-1/COX-2)	12.1

（「VI. 2. (1) 1) ① COX-1及びCOX-2に対する阻害活性（*in vitro*）」の項を参照）

2) 国内二重盲検比較試験における安全性（他剤との比較）

- ・慢性関節リウマチを対象に、対照薬としてピロキシカムカプセル20mg（1日1回投与）を用いて実施した二重盲検比較試験では、概括安全度は本剤と対照薬との間に有意差を認めなかった¹⁰⁾。
- ・変形性関節症を対象に、対照薬としてジクロフェナク錠25mg（1日3回投与）を用いて実施した二重盲検比較試験では、本剤の概括安全度は対照薬に比し有意に優れていた¹¹⁾。
- ・腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群を対象に、対照薬としてインドメタシンカプセル25mg（1日3回投与）を用いて実施した二重盲検比較試験では、概括安全度は本剤と対照薬との間に有意差を認めなかった¹²⁾。

8.2 本剤を含む非ステロイド性消炎鎮痛剤は、COX阻害により炎症を抑制するが、炎症を発生させている原因を改善・除去することはない。

また、本剤の対象疾患である関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群の治療においては、薬物療法以外の療法も考慮する必要がある。

- 8.3 本剤を含む非ステロイド性消炎鎮痛剤には、消化管障害、肝障害、腎障害、血液障害等の副作用が報告されており、重篤化することもある。そのため、長期投与の際には、定期的かつ必要に応じて尿検査、血液検査、肝機能検査及び便潜血検査等の臨床検査を実施し患者の状態に十分注意すること。

本剤投与中に異常が認められた場合には、減量（例えば10mg/日から5mg/日へ減量する）又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項を参照）

- 8.4 非ステロイド性消炎鎮痛剤の抗炎症作用により、感染症の不顕性化の可能性はある。本剤の投与期間中は、感染症を見逃さないよう患者の観察を十分に行うこと。
- 8.5 本剤の投与により、眼の調節障害、眠気等の精神神経系症状があらわれることがある。本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように、十分に注意すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 消化性潰瘍の既往歴のある患者

プロスタグランジン合成阻害作用により、胃粘膜防御能が低下し、消化性潰瘍を再発させるおそれがある。[11.1.1参照]

9.1.2 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者

本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もある。[2.1参照]

9.1.3 血液の異常又はその既往歴のある患者（重要な血液の異常がある患者を除く）

血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。[2.2参照]

9.1.4 心機能障害のある患者（重篤な心機能不全のある患者を除く）

プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こり、心機能障害を悪化させるおそれがある。[2.5参照]

9.1.5 高血圧症の患者（重篤な高血圧症の患者を除く）

プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こり、血圧を上昇させるおそれがある。[2.6参照]

9.1.6 気管支喘息のある患者（アスピリン喘息又はその既往歴のある患者を除く）

喘息発作を誘発するおそれがある。[2.8参照]

9.1.7 体液喪失を伴う大手術直後の患者

循環体液量が減少している状態にある患者では、プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流の低下、腎機能障害が惹起されるおそれがある。

9.1.8 出血傾向のある患者

血小板機能異常が起こることがあるため、出血傾向を助長するおそれがある。

9.1.9 炎症性腸疾患（クローン病あるいは潰瘍性大腸炎）の患者

症状が悪化するおそれがある。

(解説)

9.1.1 非ステロイド性消炎鎮痛剤のPG合成阻害作用により、胃粘膜血流減少、胃液分泌増加、粘膜の抵抗性低下が生じ、消化管障害があらわれることがある。また、消化管粘膜に対する直接的な局所刺激も消化管障害の原因と言われている。

消化性潰瘍の既往歴のある患者では、本剤のような非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により消化性潰瘍を再発させるおそれがあることから、慎重に投与する必要がある。

9.1.2 ミソプロストールは「非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍」を効能・効果としているが、ミソプロストールによる治療の抵抗性を示す消化性潰瘍も存在する。そのため、ミソプロストールが投与されている患者においても、本剤のような非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与が必要なために本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与する必要がある。

なお、この注意は平成10年2月3日付厚生省薬務局安全課長通知第12号、及び平成10年2月3日付事務連絡に基づく、非ステロイド性消炎鎮痛剤に共通の記載内容である。

9.1.3 非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により、溶血性貧血、無顆粒球症等の血液障害の副作用が報告されている。

血液の異常又はその既往歴のある患者に対しては、本剤の投与により血液の異常が悪化又は再発する可能性があることから、慎重に投与する必要がある。

9.1.4 非ステロイド性消炎鎮痛剤のPG合成阻害作用により、腎での水、ナトリウム貯留や、末梢血管での抵抗性の上昇が生じ、循環体液量が増加することがある。循環体液量が増加した場合、心仕事量が増大し、心機能障害のある患者では心機能を悪化させる可能性がある。

また、心不全や高血圧等のレニン-アンジオテンシン系の活性が亢進した状態で非ステロイド性消炎鎮痛剤を使用すると、PG合成が抑制され、アンジオテンシンⅡの血管収縮作用が優位となり、血圧上昇（後負荷増加）がみられ、血行動態の悪化をもたらす可能性もある。

以上のことから、心機能障害のある患者では、本剤のような非ステロイド性消炎鎮痛剤は慎重に投与する必要がある。

9.1.5 非ステロイド性消炎鎮痛剤のPG合成阻害作用により、腎での水、ナトリウム貯留や、末梢血管での抵抗性の上昇が生じ、循環体液量が増加することがある。循環体液量が増加した場合、高血圧症の患者では血圧を上昇させる可能性がある。

また、心不全や高血圧等のレニン-アンジオテンシン系の活性が亢進した状態で非ステロイド性消炎鎮痛剤を使用すると、PG合成が抑制され、アンジオテンシンⅡの血管収縮作用が優位となり、血圧が上昇する可能性もある。

以上のことから、高血圧症の患者では、本剤のような非ステロイド性消炎鎮痛剤は慎重に投与する必要がある。

9.1.6 報告により差はあるが、アスピリン喘息は成人喘息患者の約10%に認められているといわれている。アスピリン喘息発生の明確な機序は解明されていないが、PG系の合成を非ステロイド性消炎鎮痛剤が阻害することにより、リポキシゲナーゼ系代謝産物のロイコトリエンの産生が亢進し気道収縮を引き起こすという説がある。

以上のことから、気管支喘息患者に対しては、本剤のような非ステロイド性消炎鎮痛剤は慎重に投与する必要がある。なお、アスピリン喘息又はその既往歴のある患者は【禁忌】に設定されている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 9.1.7 大手術を受け、体液喪失を伴った患者では、循環体液量が減少している状態にあり、PG合成阻害作用により、腎血流量の低下、腎機能障害が惹起される可能性があるので慎重に投与する必要がある。
- 9.1.8 非ステロイド性消炎鎮痛剤は、シクロオキシゲナーゼ（COX）-1活性阻害作用によって、トロンボキサン_{A₂}による血小板凝集を抑制し、出血傾向を助長する可能性がある。本剤も同様の薬理作用を有していることから、出血傾向のある患者に使用する場合は、慎重に投与する必要がある。
- 9.1.9 非ステロイド性消炎鎮痛剤を炎症性腸疾患の患者に投与した場合に、炎症性腸疾患を悪化させるとの報告がある。これは非ステロイド性消炎鎮痛剤によるPG合成阻害作用のために、粘膜保護作用が低下し、症状が悪化するものと考えられている。本剤も同様の薬理作用を有していることから、炎症性腸疾患の患者に使用する場合は、慎重に投与する必要がある。

(2) 腎機能障害患者**9.2 腎機能障害患者****9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者**

投与しないこと。プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こり、腎機能障害を悪化させるおそれがある。[2.4参照]

9.2.2 腎機能障害又はその既往歴のある患者（重篤な腎機能障害のある患者を除く）

プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こり、腎機能障害を悪化又は再発させるおそれがある。

(解説)

9.2.1、9.2.2腎機能障害等の腎血流量が低下している患者では、PG類の産生が亢進しており、腎血流量を維持しようとする状態にある。このような状態に非ステロイド性消炎鎮痛剤を投与した場合、PG類により保持されていた腎血流量が減少し、急激に腎機能が悪化する可能性がある。

また、非ステロイド性消炎鎮痛剤では免疫的な機序によって発生する間質性腎炎や、腎髄質の血流低下により生じるとされる腎乳頭壊死などの腎機能障害も報告されている。

以上のことから、重篤な腎機能障害、腎機能障害又はその既往歴のある患者に対しては、本剤のような非ステロイド性消炎鎮痛剤は慎重に投与する必要がある。

(3) 肝機能障害患者**9.3 肝機能障害患者****9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者**

投与しないこと。肝機能障害を悪化させるおそれがある。[2.3参照]

9.3.2 肝機能障害又はその既往歴のある患者（重篤な肝機能障害のある患者を除く）

肝機能障害を悪化又は再発させるおそれがある。

(解説)

9.3.1、9.3.2非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により、肝機能障害の副作用が報告されている。

重篤な肝機能障害、肝機能障害又はその既往歴のある患者に対しては、本剤の投与により肝機能障害が悪化又は再発する可能性があることから、慎重に投与する必要がある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

動物実験（ラット及びウサギ）において、以下のことが認められている。[2.9参照]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- ・ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験において、黄体数、着床数及び生存胎児数が減少し、着床率の低下と着床後死亡率の増加がみられた。
- ・ラットの器官形成期投与試験において妊娠期間の延長及び死産児数の増加がみられた。
- ・ウサギの器官形成期投与試験において着床後死亡率の増加がみられた。
- ・ラット周産期及び授乳期投与試験において、妊娠期間の延長及び分娩時間の遷延、死産児数及び生後4日までの死亡児数の増加がみられた。

(6) 授乳婦

9.6授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている。

(7) 小児等

9.7小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8高齢者

観察を十分行い（消化管障害、特に胃腸出血に注意すること）、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。一般に高齢者においては胃腸出血、潰瘍、穿孔はより重篤な転帰をたどり、きわめてまれにはあるが致死性の消化管障害も報告されている。これらの事象は治療のどの時点でも発現し、重篤な消化管障害の既往の有無にかかわらず発現する可能性がある。[7.3参照]

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10. 2併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ACE阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤	糸球体濾過量がより減少し、腎機能障害のある患者では急性腎障害を引き起こす可能性がある。	プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤	出血傾向が増強するおそれがある。	選択的セロトニン再取り込み阻害剤は血小板凝集抑制作用を有するためと考えられる。
プロスタグランジン合成阻害剤 （糖質コルチコイド、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤、サリチル酸塩（アスピリンを含む））	消化性潰瘍および胃腸出血のリスクを高める可能性がある。	両剤ともプロスタグランジン合成阻害作用を有するためと考えられる。
抗凝固剤 トロンビン阻害剤 （ダビガトランエテキシラート等） クマリン系抗凝血剤 （ワルファリン等） ヘパリン	出血傾向が増強するおそれがあるので、併用が避けられない場合は、血液凝固に関する検査を行うなど、これら薬剤の効果を十分観察すること。	これら薬剤は抗凝固作用を有するためと考えられる。 また、CYP2C9 による代謝において、本剤とワルファリンとの薬物相互作用が起こるおそれがある。
抗血小板剤 （チクロピジン）	出血傾向が増強するおそれがある。	抗血小板剤は血小板凝集抑制作用を有するためと考えられる。
血栓溶解剤		これら薬剤は血栓溶解作用を有するためと考えられる。
コレステラミン	本剤の作用が減弱する。	コレステラミンの薬物吸着作用により、本剤の消失が速まると考えられる。
経口血糖降下剤	本剤の作用が増強するおそれがある。	機序は十分に解明されていないが、グリベンクラミドが本剤の代謝を阻害した（in vitro試験）との報告がある。
キニジン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序は十分に解明されていないが、キニジンが本剤の代謝を亢進させた（in vitro試験）との報告がある。
リチウム	血中リチウム濃度が上昇する。他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で、リチウム中毒を呈したとの報告があるので、本剤の治療開始、用量の変更及び中止時には、血中リチウム濃度を測定するなど留意すること。	プロスタグランジン合成阻害作用により、リチウムの腎排泄が遅延するためと考えられている。
メトトレキサート [11. 1. 4参照]	メトトレキサートの血液障害を悪化させるおそれがあるので、血液検査を十分行うこと。	プロスタグランジン合成阻害作用により、メトトレキサートの尿細管分泌を抑制するためと考えられている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤	利尿剤を使用中の患者においては、非ステロイド性消炎鎮痛剤で急性腎障害を起こすおそれがあるので、腎機能に十分留意し、本剤の併用を開始すること。	プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こるためと考えられている。
降圧薬 （ β 受容体遮断薬、ACE阻害薬、血管拡張薬、利尿剤等）	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で、降圧薬の効果を減弱させることが報告されている。	血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成が阻害されるため、降圧薬の血圧低下作用を減弱させると考えられている。
シクロスポリン	シクロスポリンの腎毒性が非ステロイド性消炎鎮痛剤により増強されるおそれがあるので、腎機能に十分留意すること。	プロスタグランジン合成阻害作用により腎血流量が減少するためと考えられている。

（解説）

・プロスタグランジン合成阻害剤（糖質コルチコイド、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤、サリチル酸塩（アスピリンを含む））

（機序） これら薬剤は本剤と同様にプロスタグランジン（PG）合成阻害作用を有する。そのため、両剤の作用が相加的に働き、副作用の発現頻度の上昇や、程度が悪化することが考えられる。

（処置） できるだけ併用を避けること。

また、消化器症状をはじめとする異常所見が認められた場合には、原因薬剤を減量・中止するなど、適切な処置を行うこと。

・抗凝固剤、チクロピジン、血栓溶解剤

（機序） これら薬剤では、その抗凝固作用、血小板凝集抑制作用、血栓溶解作用により、出血の危険性が高いことが知られている。本剤の投与により消化管障害が発生した場合、消化管出血の危険性が高まるなど、出血傾向が増強する可能性がある。

また、非ステロイド性消炎鎮痛剤はPG合成阻害作用による血小板凝集作用への影響を完全に否定することはできない。

なお、クマリン系抗凝固剤（ワルファリン）との併用により、血中蛋白結合率に影響は認められなかったが、本剤の代謝が阻害されたとの報告がある（*in vitro*）。本剤の代謝が阻害された機序は明らかではないが、本剤とワルファリンの代謝酵素は同一（CYP2C9）であることが原因の一つであると考えられる。

（処置） 血小板凝集能、線溶系、及び血液凝固に関する検査を行う等、これら薬剤の効果を十分観察すること。また、出血傾向が増強した場合には、直ちに本剤及びこれら薬剤を減量・中止するなど、適切な処置を行うこと。

・ コレスチラミン

(機序) コレスチラミンとの併用により、本剤の血中濃度消失半減期、AUC等が有意に減少し、全身クリアランスが有意に増加したとの報告がある。

コレスチラミンの腸管内における薬物吸着作用により、本剤の体内薬物動態が影響を受けるため、体内からの消失が速まると考えられる。

(処置) 本剤の効果が不十分な場合には、コレスチラミンを減量・中止させるか又は本剤から他の治療法への変更を検討すること。

・ 経口血糖降下剤

(機序) 経口血糖降下剤のグリベンクラミドとの併用により、血中蛋白結合率に影響は認められなかったが、本剤の代謝が阻害されたとの報告がある (*in vitro*)。しかし、グリベンクラミドの代謝酵素は解明されておらず、本剤の代謝が阻害された機序については十分解明されていない。

(処置) 消化器症状をはじめとする異常所見が認められた場合には、原因薬剤を減量・中止するなど、適切な処置を行うこと。

・ キニジン

(機序) キニジンとの併用により、本剤の代謝が亢進したとの報告がある (*in vitro*)。本剤の代謝が亢進した機序は明らかではないが、本剤の代謝にCYP3A4が部分的に関与しているとの報告もあり、またキニジンがCYP3A4の基質であり、CYP3A4のアロステリック部位に結合してその酵素活性が増加し、本剤の代謝に影響を受けることが原因の一つであると考えられる。

(処置) 本剤の効果が不十分な場合には、キニジンを減量・中止させるか又は本剤から他の治療法への変更を検討すること。

・ リチウム

(機序) 本剤の投与によりリチウムの血中濃度が上昇したとの報告がある。リチウムは主に腎排泄されることから、本剤のPG合成阻害作用によりリチウムの腎排泄が遅延し、血中リチウム濃度が上昇することがある。その結果リチウム中毒があらわれる可能性がある。また、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により、リチウム中毒があらわれることが報告されている。

(処置) リチウムの治療濃度域は狭いので、本剤の治療開始、用量の変更及び中止時には、血中リチウム濃度を測定するなど十分に観察を行うこと。また、血中リチウム濃度の上昇やリチウムによる副作用が認められた場合には、原因薬剤を減量・中止させるなど、適切な処置を行うこと。

・メトトレキサート

（機序） 本剤のPG合成阻害作用により、メトトレキサートの尿細管分泌が抑制され、血中濃度が上昇する可能性がある。その結果メトトレキサートの副作用である血液障害を発現・悪化させる可能性がある。

また、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により、メトトレキサートの副作用を増強することが報告されている。

（処置） 血液検査を十分に行いメトトレキサートの副作用に注意し、また腎機能等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、原因薬剤を減量・中止させるなど、適切な処置を行うこと。

・利尿剤

（機序） 利尿剤を使用中の患者では利尿剤により腎機能が維持されていることがある。

非ステロイド性消炎鎮痛剤のPG合成阻害作用により、腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が生じるため、利尿剤の効果が相殺され、急性腎障害を起こす可能性がある。

（処置） 腎機能に十分留意し、本剤の併用を開始すること。また、投与期間中の腎機能等、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、原因薬剤を減量・中止させるなど、適切な処置を行うこと。

・降圧薬（ β 受容体遮断薬、ACE阻害薬、血管拡張薬、利尿剤等）

（機序） 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤において、降圧薬の効果を減弱させたことが報告されている。PGには血管拡張作用があり、非ステロイド性消炎鎮痛剤のPG合成阻害作用により血管拡張作用が阻害されるため、降圧薬の血圧低下作用を減弱させる可能性がある。

（処置） 降圧薬の効果が不十分な場合には、本剤を減量・中止させるなど、適切な処置を行うこと。

・シクロスポリン

（機序） 本剤のPG合成阻害作用により、シクロスポリンの腎排泄が遅延し、血中濃度が上昇する可能性がある。その結果シクロスポリンの腎毒性を増強させる可能性がある。

また、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により、シクロスポリンの腎毒性を増強することが報告されている。

（処置） 腎機能等、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、原因薬剤を減量・中止させるなど、適切な処置を行うこと。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 消化性潰瘍（1%以下）（穿孔を伴うことがある）、吐血（頻度不明）、下血等の胃腸出血（1%以下）、大腸炎（0.1%未満）[9.1.1参照]

11.1.2 喘息（0.1%未満）

11.1.3 急性腎障害（頻度不明）

11.1.4 無顆粒球症（頻度不明）、血小板減少（1%以下）[10.2参照]

11.1.5 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）（頻度不明）、水疱（頻度不明）、多形紅斑（頻度不明）

11.1.6 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（0.1%未満）、血管浮腫（0.1%未満）

11.1.7 肝炎（頻度不明）、重篤な肝機能障害（1%以下）

11.1.8 再生不良性貧血、骨髄機能抑制（いずれも頻度不明）

11.1.9 ネフローゼ症候群（頻度不明）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器		血圧上昇	低血圧、動悸	
消化器	腹痛	口内炎、口内乾燥、口角炎、食道炎、嘔吐、悪心・嘔気、食欲不振、胃潰瘍、消化不良、鼓腸放屁、下痢、便潜血、おくび	腹部膨満感、便秘	胃炎
精神神経系		頭痛、味覚障害	知覚異常、眠気、眩暈	錯乱、失見当識、抑うつ
過敏症		発疹、皮膚そう痒、蕁麻疹	接触性皮膚炎、光線過敏性反応	
感覚器			眼異物感、眼球強膜充血、耳鳴	結膜炎、視覚障害、霧視
肝臓		AST、ALT、LDH、Al-Pの上昇等の肝機能障害、ウロビリノーゲンの上昇、総ビリルビン値の上昇		
腎臓		BUN、クレアチニン、尿酸値の上昇、総蛋白、アルブミンの低下、尿蛋白、尿糖	尿量減少	
血液		白血球の増加、赤血球、白血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、リンパ球の減少、好中球、好酸球、好塩基球、単球の増加、貧血		
その他		浮腫、倦怠感、気分不快、尿沈渣の増加、尿潜血、血清鉄の減少、カリウムの上昇	咳嗽、腋窩・乳房の痛み、悪寒、潮紅・ほてり、発熱、下肢脱力	排尿障害（尿閉を含む）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

再審査終了時までの調査症例6,693例中、副作用が報告されたのは433例（6.5%）であった。また、臨床検査値においては、一定の傾向を示す変動は認められていない（2006年12月現在）。

時期	承認時迄の状況	特別調査	特別調査 (長期使用)	合計	副作用等の種類別発現件数 (%)				
					時期	承認時迄の状況	特別調査	特別調査 (長期使用)	合計
調査施設数	274	757	68	1,099					
調査症例数	1,128	5,221	344	6,693	舌痛	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
副作用等の発現症例数	183	210	40	433	血便排泄	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
副作用等の発現件数	219	241	50	510	口唇乾燥	1 (0.09)	—	—	1 (0.01)
副作用等の発現症例率	16.22%	4.02%	11.63%	6.47%	悪心	9 (0.80)	11 (0.21)	1 (0.29)	21 (0.31)
					口腔内不快感	—	2 (0.04)	—	2 (0.03)
					レッチング	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					胃不快感	34 (3.01)	46 (0.88)	1 (0.29)	81 (1.21)
					口内炎	9 (0.80)	9 (0.17)	—	18 (0.27)
					嘔吐	2 (0.18)	3 (0.06)	—	5 (0.07)
					心窩部不快感	1 (0.09)	1 (0.02)	—	2 (0.03)
					肝胆道系障害	1例 (0.09)	2例 (0.04)	5例 (1.45)	8例 (0.12)
					肝機能異常	1 (0.09)	1 (0.02)	4 (1.16)	6 (0.09)
					肝障害	—	1 (0.02)	1 (0.29)	2 (0.03)
					皮膚および皮下組織障害	34例 (3.01)	19例 (0.36)	2例 (0.58)	55例 (0.82)
					接触性皮膚炎	1 (0.09)	—	—	1 (0.01)
					薬疹	2 (0.18)	—	—	2 (0.03)
					湿疹	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					紅斑	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					掻痒症	10 (0.89)	6 (0.11)	—	16 (0.24)
					発疹	19 (1.68)	6 (0.11)	2 (0.58)	27 (0.40)
					全身性皮疹	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					掻痒性皮疹	1 (0.09)	—	—	1 (0.01)
					皮膚剥脱	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					顔面腫脹	1 (0.09)	—	—	1 (0.01)
					蕁麻疹	1 (0.09)	2 (0.04)	—	3 (0.04)
					全身性掻痒症	—	3 (0.06)	—	3 (0.04)
					筋骨格系および結合組織障害	—	2例 (0.04)	1例 (0.29)	3例 (0.04)
					関節痛	—	—	1 (0.29)	1 (0.01)
					背部痛	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					筋骨格硬直	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					腎および尿路障害	—	2例 (0.04)	1例 (0.29)	3例 (0.04)
					蛋白尿	—	—	1 (0.29)	1 (0.01)
					急性腎不全	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					腎機能障害	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					生殖系および乳房障害	—	—	1例 (0.29)	1例 (0.01)
					不正子宮出血	—	—	1 (0.29)	1 (0.01)
					全身障害および投与局所様態	20例 (1.78)	14例 (0.27)	4例 (1.16)	38例 (0.57)
					突然死	—	—	1 (0.29)	1 (0.01)
					無力症	2 (0.18)	2 (0.04)	—	4 (0.06)
					胸部不快感	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					悪寒	1 (0.09)	—	—	1 (0.01)
					顔面浮腫	2 (0.18)	4 (0.08)	1 (0.29)	7 (0.10)
					異常感	—	3 (0.06)	—	3 (0.04)
					倦怠感	4 (0.35)	2 (0.04)	—	6 (0.09)
					浮腫	5 (0.44)	—	1 (0.29)	6 (0.09)
					末梢性浮腫	1 (0.09)	1 (0.02)	1 (0.29)	3 (0.04)
					発熱	1 (0.09)	—	—	1 (0.01)
					口渇	4 (0.35)	1 (0.02)	—	5 (0.07)
					腋窩痛	1 (0.09)	—	—	1 (0.01)
					臨床検査	11例 (0.98)	4例 (0.08)	4例 (1.16)	19例 (0.28)
					吐血	—	—	1 (0.29)	1 (0.01)
					口唇浮腫	—	—	1 (0.29)	1 (0.01)
					消化性潰瘍	—	—	2 (0.58)	2 (0.03)
					歯肉浮腫	—	—	1 (0.29)	1 (0.01)
					腹部不快感	7 (0.62)	—	—	7 (0.10)
					腹部膨満	1 (0.09)	4 (0.08)	—	5 (0.07)
					腹痛	6 (0.53)	6 (0.11)	1 (0.29)	13 (0.19)
					上腹部痛	33 (2.93)	35 (0.67)	4 (1.16)	72 (1.08)
					アフタ性口内炎	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					口唇炎	—	3 (0.06)	—	3 (0.04)
					便秘	1 (0.09)	3 (0.06)	1 (0.29)	5 (0.07)
					下痢	6 (0.53)	4 (0.08)	2 (0.58)	12 (0.18)
					十二指腸潰瘍	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					消化不良	7 (0.62)	3 (0.06)	1 (0.29)	11 (0.16)
					おくび	2 (0.18)	—	—	2 (0.03)
					胃潰瘍	3 (0.27)	12 (0.21)	2 (0.58)	17 (0.25)
					出血性胃潰瘍	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					胃炎	—	15 (0.29)	3 (0.87)	18 (0.27)
					胃腸障害	—	5 (0.10)	—	5 (0.07)
					消化管壊死	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					消化管穿孔	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					舌炎	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					傷害、中毒および処置合併症	—	1例 (0.02)	—	1例 (0.01)
					転倒	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					大腿骨頸部骨折	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

臨床検査値異常

(承認時成績)

		実施例数	発現件数
血液学的検査	白血球数	980	2 (0.2)
	赤血球数	979	9 (0.9)
	血色素量	979	15 (1.5)
	ヘマトクリット値	979	12 (1.2)
	白血球分画	874	8 (0.9)
	血小板数	977	1 (0.1)
血液生化学的検査	総蛋白	953	2 (0.2)
	アルブミン	823	1 (0.1)
	総ビリルビン	911	1 (0.1)
	BUN	973	24 (2.5)
	クレアチニン	971	3 (0.3)
	尿酸	918	3 (0.3)
	AST (GOT)	980	9 (0.9)
	ALT (GPT)	981	12 (1.2)
	LDH	912	4 (0.4)
	Al-P	963	9 (0.9)
	K	893	3 (0.3)
血清鉄	133	2 (1.5)	
尿検査	蛋白	924	15 (1.6)
	糖	923	2 (0.2)
	ウロビリノーゲン	914	1 (0.1)
	沈渣	758	12 (1.6)
	潜血	885	10 (1.1)
便潜血	89	5 (5.6)	

()内: %

◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

(承認時成績)

背景因子		要 因	症例数	副作用発現	
				例 数	件 数
性別	男		237	33 (13.9)	36
	女		891	150 (16.8)	183
年齢 (歳)	～49		240	43 (17.9)	48
	50～64		470	76 (16.2)	96
	65～		418	64 (15.3)	75
入院・ 外来	入 院		47	5 (10.6)	6
	外 来		1,062	176 (16.6)	211
	入院→外来		10	2 (20.0)	2
	外来→入院		4	0 (0.0)	0
	その他		5	0 (0.0)	0
診断名	慢性関節リウマチ		627	96 (15.3)	122
	変形性関節症		348	52 (14.9)	60
	腰痛症・肩関節周囲炎 ・頸肩腕症候群		153	35 (22.9)	37
体重 (kg)	～49		349	57 (16.3)	65
	50～59		459	75 (16.3)	93
	60～		313	48 (15.3)	58
	不 明		7	3 (42.9)	3
罹病 期間 (ヵ月)	～23		434	86 (19.8)	100
	24～59		231	28 (12.1)	31
	60～119		189	25 (13.2)	34
	120～		266	43 (16.2)	53
	不 明		8	1 (12.5)	1
合併症	な し		762	123 (16.1)	148
	あ り		366	60 (16.4)	71
既往歴	な し		886	126 (14.2)	153
	あ り		242	57 (23.6)	66
前治療薬	な し		355	59 (16.6)	67
	あ り		773	124 (16.0)	152
併用薬	な し		451	71 (15.7)	83
	あ り		677	112 (16.5)	136
合 計			1,128	183 (16.2)	219 (19.4)

() 内 : %

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13.1 処置

コレステラミンが本剤の消失を速めるという報告がある²³⁾。

11. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

15.1.2 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で、子宮内避妊器具の避妊効果を減弱させることが報告されている。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 安全性薬理試験^{15, 20, 22, 36, 37, 38)}

試験項目	動物種 (n)	試験方法	試験成績
(1) 一般症状及び行動に及ぼす影響	マウス (10)	Irwinの多次元法	10~100mg/kg, p. o. で異常な症状は認められず、睡眠及び痙攣の誘発作用は認められなかった。
(2) 中枢神経系に及ぼす影響 1) 自発運動量 2) 麻酔作用 3) 痙攣作用	マウス (8) マウス (9~10) マウス (10) マウス (10)	光電バリア接触回数 ヘキソバルビタール誘発睡眠 電撃痙攣 ペンテトラゾール痙攣	12.5~50mg/kg, p. o. で影響はなかった。 12.5~100mg/kg, p. o. で影響はなかった。 12.5~50mg/kg, p. o. で影響はなかった。 12.5~50mg/kg, p. o. で影響はなかった。
(3) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響 1) 摘出回腸 2) 摘出子宮	ウサギ (3) モルモット (8) モルモット (3) モルモット (7) ラット (10) ラット (9)	自動運動 カルバコール誘発収縮 ヒスタミン誘発収縮 塩化バリウム誘発収縮 セロトニン誘発収縮 ブラジキニン誘発収縮	10^{-7} ~ 10^{-5} g/mLで影響しなかった。 10^{-5} ~ 4×10^{-5} g/mLで影響しなかった。 10^{-7} ~ 10^{-5} g/mLで影響しなかった。 5×10^{-6} ~ 10^{-5} g/mLで影響しなかった。 10^{-6} ~ 10^{-5} g/mLで影響しなかった。 10^{-6} ~ 10^{-5} g/mLで影響しなかった。
(4) 呼吸・循環器系に及ぼす影響 1) 呼吸量 2) 血圧 3) 血流量 4) 心拍数 5) 心電図	ネコ (5) イヌ (3) ラット (7~9) ネコ (5) イヌ (3) ネコ (5) ネコ (5) イヌ (3) ネコ (5)	分時呼吸量 分時呼吸量 尾動脈 大腿動脈 頸動脈	0.5~4mg/kg, i. v. (累積投与) で影響しなかった。 0.1~1mg/kg, i. v. で、1mg/kgで投与直後のみ一時的に増加した。 20~80mg/kg, p. o. で影響しなかった。 0.5~4mg/kg, i. v. (累積投与) で、1mg/kgでのみ拡張期圧をわずかに上昇させた。 0.1~1mg/kg, i. v. で、影響しなかった。 0.5~4mg/kg, i. v. (累積投与) で影響しなかった。 0.5~4mg/kg, i. v. (累積投与) で影響しなかった。 0.1~1mg/kg, i. v. で、影響しなかった。 0.5~4mg/kg, i. v. (累積投与) で影響しなかった。
(5) 消化器系に及ぼす影響 1) 胃腸管内輸送能 2) 胃液分泌 3) 胆汁分泌 4) 生体位胃運動 5) 生体位腸管運動 6) 胃粘膜障害作用 7) 小腸粘膜障害作用	ラット (10) ラット (10) ラット (6) ラット (6) ラット (3) ウサギ (3) ラット (7~8) ラット (20) ラット (8)	腸管内輸送 (炭末法) 胃内容排出能 Shayらの方法で胃液採集酸濃度は滴定で測定	8~32mg/kg, p. o. で32mg/kgでわずかに抑制した。 8~32mg/kg, p. o. で影響しなかった。 3~30mg/kg, i. d. において胃液量, pH, 遊離塩酸度, 総酸度に対して影響しなかった。 30mg/kgでペプシン活性を低下させた。 3~30mg/kg, i. d. で影響しなかった。 1~30mg/kg, i. d. において、3mg/kgで3例中1例、10及び30mg/kgでは全例において胃運動を亢進させた。 3~30mg/kg, p. o. で胃、十二指腸及び回腸の自動運動に対して影響しなかった。 1.25~20mg/kg (単回経口投与) でED ₅₀ 値は5.92mg/kgであった。 0.5~4mg/kg (連続経口投与) でED ₅₀ 値は2.47mg/kgであった。 1~10mg/kg (単回経口投与) でED ₅₀ 値は8.6mg/kgであった。
(6) 水及び電解質代謝に及ぼす影響 尿量及び尿中電解質排泄量 (Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻)	ラット (6)		3~30mg/kg, p. o. で影響しなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{39, 40)}

概略の致死量（50%致死量でなく最小致死量に近い）（mg/kg）：14日間観察

	ラット		ミニブタ	
	♂	♀	♂	♀
経口	100	50	1600	1600
静脈内	100	30	—	—

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット13週間経口投与試験

ラット3ヵ月間投与試験では、試験（a）（投与量0（対照），1，3.5，10mg/kg）において高用量10mg/kg群の死亡率が高かったため、7.5mg/kgを高用量に設定した試験（b）（投与量0（対照），1，2.5，7.5mg/kg）を追加した。

<試験結果>

試験（a）では、10mg/kg群で赤血球系測定値の減少、総蛋白及びアルブミンの減少、腎臓及び脾臓重量の増加がみられた。また、病理組織学的検査では3.5及び10mg/kg群で胃潰瘍が、10mg/kg群で十二指腸潰瘍が認められた。試験（b）では、試験（a）とほぼ同様の毒性所見が発現し、無毒性量も同用量の1mg/kgであったが、高用量7.0mg/kg群雌では腎乳頭壊死が認められた。以上より、ラット3ヵ月間投与試験の無毒性量は1mg/kgであった。

（ベーリンガーインゲルハイム社社内資料）

2) ラット26週間経口投与試験³⁹⁾

ラットを用い、0（対照群），1，2，3.5mg/kgの用量を6ヵ月間（26週間）経口投与した。

<試験結果>

3.5mg/kg群で3ヵ月試験と同様の臨床検査値及び臓器重量の変化がみられた。病理組織学的検査では、1mg/kg以上の投与量で胃潰瘍が、2mg/kg以上の投与群の雌ではこれに加えて腎盂腎炎が、さらに3.5mg/kg群雌では十二指腸潰瘍及び腎乳頭壊死がみられた。これらの結果から、無毒性量は1mg/kg未満であった。

（ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料）

3) ラット52週間経口投与試験³⁹⁾

ラットを用い、0（対照群），0.2，0.4，0.8mg/kgの用量を12ヵ月間（52週間）経口投与した。

<試験結果>

最高用量（0.8mg/kg）群においても特記すべき毒性変化が認められなかったため、無毒性量は0.8mg/kgであった。

（ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料）

4) ラット78週間経口投与試験

ラットを用い、0 (対照群), 1, 2, 3.5mg/kgの用量 (6ヵ月試験と同用) を18ヵ月間 (78週間) 経口投与した。

<試験結果>

この試験で発現した毒性所見は6ヵ月試験とほぼ同様のものではあったが、胃腸管及び腎臓の病理学的変化の発生頻度が増し、低用量1mg/kg群においても胃潰瘍及び腎乳頭壊死が認められた。したがって、無毒性量は6ヵ月試験と同様に1mg/kg未満であった。

(ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料)

5) ミニブタ13週間投与試験⁴⁰⁾

ミニブタを用い、0 (対照群), 1, 3.5, 10mg/kgの用量を3ヵ月間 (13週間) 経口投与した。

<試験結果>

一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査値、血液生化学的検査値及び臓器重量には投与の影響はみられなかった。剖検及び病理組織学的検査では、3.5及び10mg/kg群で胃潰瘍が認められた。したがって、無毒性量は1.0mg/kgであった。

(ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料)

6) ミニブタ52週間投与試験⁴⁰⁾

ミニブタを用い、0 (対照群), 1, 2.5, 6mg/kgの用量を52週間 (12ヵ月間) 経口投与した。

<試験結果>

6mg/kg群では雌雄ともに頻回の嘔吐がみられ、さらに、雄の肝臓及び副腎重量が増加した。従って、52週間投与による無毒性量は2.5mg/kgであった。

(ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料)

(3) 遺伝毒性試験

微生物 (ネズミチフス菌及び大腸菌) を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験ならびにマウスを用いた小核試験で、いずれも変異原性は認められなかった。

(ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料)

(4) がん原性試験

マウス及びラットにおける試験で、がん原性は認められなかった。

(ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料)

(5) 生殖発生毒性試験1) ラットの妊娠前及び妊娠初期経口投与試験 (Seg. I) ⁴¹⁾

ラットSeg. I 試験は0 (対照群), 1, 2.5, 5 (雌), 9 (雄) mg/kgを用いて実施した。

<試験結果>

親動物の生殖能すなわち性周期, 交尾能及び受胎能に変化はみられなかったが, 投与群で着床数及び生存胎児数の減少がみられ, 5mg/kg群では黄体数にも減少がみられた。剖検では雄で胃潰瘍が用量に相関した頻度でみられた。雌の2.5mg/kg群以上では体重及び摂餌量の低下がみられた。胎児には頸椎の化骨の遅れが投与群でみられたが, その他に特記すべき変化はみられなかった。したがって, 親動物の生殖能に対する無毒性量は, 雄9mg/kg及び雌5mg/kg, 胎児に対する無毒性量は1mg/kg未満であった。

2) ラットの胎児器官形成期経口投与試験 (Seg. II) ⁴²⁾

ラットSeg. II 試験は0, 1, 2, 4mg/kgを用いて実施した。

<試験結果>

帝王切開群の母動物及び胎児には特記すべき変化はみられず, 胎児毒性あるいは催奇形性は認められなかった。しかし, 帝王切開時の剖検では母動物に胃潰瘍がみられた。自然出産群の母動物には妊娠期間の延長と分娩時の貧血が投与群でみられ, また, 死産児数が増加した。しかし, 離乳後の次世代児の成長, 形態分化及び機能の発達は順調で, その生殖能にも本薬投与の影響は認められなかった。本試験における無毒性量は, 母動物では1mg/kg未満, 胎児では4mg/kg, 出生児では1mg/kg未満であった。

3) ウサギの胎児器官形成期経口投与試験 (Seg. II) ⁴³⁾

ウサギSeg. II 試験は2試験を実施した。試験 (a) は0, 1, 20, 60mg/kgを用いて実施した。高用量60mg/kg群では母動物で消化管の潰瘍あるいは出血による死亡及び全胚吸収がみられた。また, 胎児では着床後死亡率が有意に上昇した。20mg/kg群でも有意ではないが着床後死亡率が上昇した。胎児致死作用の発現用量をより明確にする目的で, 0, 1, 3, 8, 20mg/kgを用い追加試験 (b) を実施したが, いずれの群においても胎児致死作用は認められなかった。

これらの結果から, 母動物に対する無毒性量は20mg/kg, 胎児については8mg/kgと判断した。

4) ラットの周産期及び授乳期経口投与試験 (Seg. III) ⁴⁴⁾

ラットSeg. III 試験は0, 0.125, 0.25, 0.5mg/kgを用いて実施した。

<試験結果>

0.125mg/kg群以上で妊娠期間の延長及び分娩時間の遷延がみられ, 0.125mg/kg群1匹, 0.5mg/kg群4匹の母動物が分娩途中に死亡した。また, 分娩後4日以内に全児が死亡した母動物が投与群で3~9匹みられた。これらの母動物の剖検では, いずれも胃潰瘍が観察された。しかし, 次世代児の離乳後の成長, 形態分化及び機能の発達は順調であり, 生殖能にも特記すべき異常は認められなかった。以上の結果から, 本試験における無毒性量は, 母動物, 出生児ともに0.125mg/kg未満であった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 依存性

本薬はほとんど中枢作用を示さず，脳への移行もごく僅かであり，さらに，反復投与試験においても依存性形成を示唆する所見は認められなかったことから，依存性試験は実施しなかった。

2) 抗原性

モルモットにおける試験で抗原性は認められなかった。

(ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 : モービック5 mg錠・モービック10 mg 劇薬

有効成分 : メロキシカム 劇薬

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

吸湿注意（「取扱い上の注意」の項参照）

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

本品は品質保証上、防湿包装にしているため、開封後の保管及び投薬調剤の場合は、吸湿に注意すること。

5. 患者向け資料

患者向け医薬品ガイド : 無し

くすりのしおり : 有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : メロキシカム錠5mg/10mg「タナベ」、メロキシカム錠5mg/10mg「サワイ」、等

同効薬 : ジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ピロキシカム、
ンピロキシカム

7. 国際誕生年月日

1995年5月（フランス）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日 : 2004年9月10日

製造販売承認番号 : モービック錠5mg 21600AMZ00548000

モービック錠10mg 21600AMZ00547000

薬価基準収載年月日 : 2004年12月15日

販売開始年月日 : 2005年1月5日

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2009年12月21日（厚生労働省医薬食品局長通知 薬食発1221第2号）

内容：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

6年：2000年12月22日～2006年12月21日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による投与期間の制限は設けられていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT番号 (9桁)	レセプト電算処理 システムコード
モービック錠5mg	1149035F1020	1149035F1020	116580703	620002431
モービック錠10mg	1149035F2027	1149035F2027	116581403	620002432

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 東 純一ほか：基礎と臨床 30 (12) : 3189, 1996
- 2) 東 純一ほか：基礎と臨床 30 (12) : 3211, 1996
- 3) 入江 伸ほか：基礎と臨床 30 (12) : 3249, 1996
- 4) 塩川 優一ほか：基礎と臨床 31 (3) : 1057, 1997
- 5) 青木 虎吉ほか：臨床医薬 13 (2) : 341, 1997
- 6) 塩川 優一ほか：基礎と臨床 31 (3) : 1077, 1997
- 7) 水島 裕ほか：炎症 17 (2) : 151, 1997
- 8) 菅原 幸子ほか：炎症 17 (2) : 173, 1997
- 9) 青木 虎吉ほか：臨床医薬 13 (2) : 365, 1997
- 10) 水島 裕ほか：基礎と臨床 31 (3) : 1115, 1997
- 11) 青木 虎吉ほか：臨床医薬 13 (4) : 973, 1997
- 12) 桜井 実ほか：基礎と臨床 31 (3) : 1201, 1997
- 13) 桜井 実ほか：基礎と臨床 31 (3) : 1167, 1997
- 14) 田村 幸資ほか：Pharma Medica 25 (12) : 155, 2007
- 15) Ogino K, et al. : Pharmacology 55 (1) : 44, 1997 (PMID: 9309800)
- 16) Engelhardt G, et al. : Biochem Pharmacol 51 : 21, 1996 (PMID: 8534264)
- 17) Engelhardt G, et al. : Biochem Pharmacol 51 : 29, 1996 (PMID: 8534265)
- 18) Pairet M, et al. : Inflamm Res 47 : 270, 1998 (PMID: 9683035)
- 19) Warner TD, et al. : Proc Natl Acad Sci 96 (13) : 7563, 1999 (PMID: 10377455)
- 20) Engelhardt G, et al. : Inflamm Res 44 : 423, 1995 (PMID: 8564518)
- 21) Engelhardt G, et al. : Inflamm Res 44 : 548, 1995 (PMID: 8788236)
- 22) 吉田 益美ほか：応用薬理 53 (4/5) : 351, 1997
- 23) Busch U, et al. : Eur J Clin Pharmacol 48 : 269, 1995 (PMID: 7589053)
- 24) Konishi K, et al. : ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料
- 25) Hagiwara M, et al. : ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料
- 26) Schmid J, et al. : Drug Metab Dispos 23 (11) : 1206, 1995 (PMID: 8591720)
- 27) 大岩 陽子ほか：薬物動態 112 (2) : 108, 1997
- 28) 大岩 陽子ほか：薬物動態 12 (2) : 118, 1997
- 29) Busch U, et al. : Drug Metab Dispos 26 (6) : 576, 1998 (PMID: 9616195)
- 30) Busch U, et al. : Drugs Expl Clin Res 16 (2) : 49, 1990 (PMID: 1698136)
- 31) Busch U, et al. : ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料
- 32) Türck D, et al. : Arzneimittel Forsch Drug Res 47 (1) ,Nr. 3 : 253, 1997
- 33) Chesné C, et al. : Xenobiotica 28 (1) : 1, 1998 (PMID: 9493314)
- 34) Busch U, et al. : Clin Drug Invest 11 (2) : 97, 1996

- 35) Türck D, et al. : Eur J Clin Pharmacol 51 : 309, 1996 (PMID: 9010704)
- 36) 山口 和政ほか : 応用薬理 52 (2) : 89, 1996
- 37) Engelhardt G, et al. : Gen Pharmac 27 (4) : 673, 1996 (PMID: 8853304)
- 38) Engelhardt G, et al. : Gen Pharmac 27 (4) : 679, 1996 (PMID: 8853305)
- 39) Yabe T, et al. : 応用薬理 53 (1) : 29, 1997
- 40) Yabe T, et al. : 応用薬理 53 (3) : 197, 1997
- 41) Matsuo A, et al. : 応用薬理 53 (1) : 51, 1997
- 42) Matsuo A, et al. : 応用薬理 53 (1) : 61, 1997
- 43) Matsuo A, et al. : 応用薬理 53 (1) : 87, 1997
- 44) Matsuo A, et al. : 応用薬理 53 (1) : 75, 1997

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII 参考資料

1. 主な外国での発売状況

メロキシカムは1995年にベーリンガーインゲルハイム社が承認を取得して以来、欧米を初めとする世界95ヵ国で承認されている（2023年1月現在）。

本邦における効能又は効果，用法及び用量は以下のとおりであり，外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛

関節リウマチ，変形性関節症，腰痛症，肩関節周囲炎，頸肩腕症候群

6. 用法及び用量

通常，成人にはメロキシカムとして10mgを1日1回食後に経口投与する。

なお，年齢，症状により適宜増減するが，1日最高用量は15mgとする。

主な外国での発売状況（2023年1月現在）

国名	米国
販売名	MOBIC tablets
剤形・規格	MOBIC (meloxicam) Tablets: 7.5 mg and 15 mg
発売年	2000
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> • Osteoarthritis (OA) • Rheumatoid Arthritis (RA) • Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) Pauciarticular and Polyarticular Course
用法・用量	<p>Use the lowest effective dosage for the shortest duration consistent with individual patient treatment goals</p> <ul style="list-style-type: none"> • OA and RA Starting dose: 7.5 mg once daily Dose may be increased to 15 mg once daily • JRA 7.5 mg once daily in children \geq 60 kg <p>MOBIC Tablets are not interchangeable with approval formulations of oral meloxicam even if the total milligram strength is the same</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国添付文書，オーストラリア分類）

本邦の電子添文における「9.5妊婦，9.6授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり，米国添付文書，オーストラリア分類とは異なる。

9.5妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット及びウサギ）において，以下のことが認められている。

- ・ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験において，黄体数，着床数及び生存胎児数が減少し，着床率の低下と着床後死亡率の増加がみられた。
- ・ラットの器官形成期投与試験において妊娠期間の延長及び死産児数の増加がみられた。
- ・ウサギの器官形成期投与試験において着床後死亡率の増加がみられた。
- ・ラット周産期及び授乳期投与試験において，妊娠期間の延長及び分娩時間の遷延，死産児数及び生後4日までの死亡児数の増加がみられた。

9.6授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2021年4月)</p>	<p>Pregnancy <u>Risk Summary</u> Use of NSAIDs, including MOBIC, can cause premature closure of the fetal ductus arteriosus and fetal renal dysfunction leading to oligohydramnios and, in some cases, neonatal renal impairment. Because of these risks, limit dose and duration of MOBIC use between about 20 and 30 weeks of gestation, and avoid MOBIC use at about 30 weeks of gestation and later in pregnancy.</p> <p>Lactation <u>Risk Summary</u> There are no human data available on whether meloxicam is present in human milk, or on the effects on breastfed infants, or on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for MOBIC and any potential adverse effects on the breastfed infant from the MOBIC or from the underlying maternal condition.</p> <p>Females and Males of Reproductive Potential <u>Infertility</u> Females Based on the mechanism of action, the use of prostaglandin-mediated NSAIDs, including MOBIC, may delay or prevent rupture of ovarian follicles, which has been associated with reversible infertility in some women. Published animal studies have shown that administration of prostaglandin synthesis inhibitors has the potential to disrupt prostaglandin-mediated follicular rupture required for ovulation. Small studies in women treated with NSAIDs have also shown a reversible delay in ovulation. Consider withdrawal of NSAIDs, including MOBIC, in women who</p>

	have difficulties conceiving or who are undergoing investigation of infertility.
--	--

出典	記載内容
オーストラリアの添付文書 (2021年10月)	<p>Use in Pregnancy (Category C)</p> <p>Meloxicam is contraindicated during pregnancy (see Section 4.3 Contraindications).</p> <p>Inhibition of prostaglandin-synthesis may adversely affect pregnancy and/or the embryofetal development. Data from epidemiological studies suggest an increased risk of miscarriage and of cardiac malformation and gastrochisis after the use of a prostaglandin synthesis inhibitor in early pregnancy.</p> <p>The absolute risk for cardiovascular malformation was increased from less than 1%, up to approximately 1.5%. The risk is believed to increase with dose and duration of therapy. In preclinical studies, administration of a prostaglandin synthesis inhibitor has been shown to result in increased pre- and post-implantation loss and embryofetal lethality. In addition, increased incidences of various malformations, including cardiovascular, have been reported in animals given a prostaglandin synthesis inhibitor during the organogenesis period.</p> <p>From about 20 weeks of pregnancy all prostaglandin-synthesis inhibitors may expose the fetus to:</p> <ul style="list-style-type: none"> - renal dysfunction, which may progress to renal failure with oligohydroamniosis (see Oligohydramnios and Neonatal Renal Impairment); <p>During the third trimester of pregnancy all prostaglandin-synthesis inhibitors may expose the fetus to:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cardiopulmonary toxicity (with premature closure of the ductus arteriosus and pulmonary hypertension) <p>the mother and the neonate, at the end of pregnancy, to:</p> <ul style="list-style-type: none"> - possible prolongation of bleeding time, an anti-aggregating effect which may occur even at very low doses - inhibition of uterine contractions resulting in delayed or prolonged labour. <p>Meloxicam was not teratogenic in rats up to an oral dose of 4 mg/kg/day (approximately 2.2 times the human dose at 15 mg/day for a 50 kg adult based on body-surface-area [BSA]) when given during organogenesis. Meloxicam caused an increased incidence of septal defect of the heart, a rare event, at an oral dose of 60 mg/kg/day (about 60 times the human dose based on BSA) and embryoletality at oral doses > 5 mg/kg/day (5 times the human dose based on BSA) when rabbits were treated throughout organogenesis.</p> <p>Studies in rats with meloxicam, as with other drugs known to inhibit prostaglandin synthesis, showed an increased incidence of still births, increased length of delivery time and delayed parturition at oral doses > 1 mg/kg/day (approximately 0.6 times the human dose based on BSA), and decreased pup survival at an oral dose of 4 mg/kg/day (approximately 2.1 times the human dose based on BSA) throughout organogenesis. Similar findings were observed in rats receiving oral doses > 0.125 mg/kg/day (less than 0.1 times the human dose based on BSA) during late gestation and the lactation period.</p> <p>Meloxicam crosses the placental barrier. There are no adequate, well-controlled studies in pregnant women.</p>

XII. 參考資料

	<p>Use in Lactation</p> <p>Studies of meloxicam excretion in human milk have not been conducted. However, meloxicam was excreted in the milk of lactating rats at concentrations higher than those in plasma. The safety of meloxicam in humans during lactation has not been established and therefore, the drug should not be used during lactation.</p>
--	---

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文における「9.7小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

9.7小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年4月)	<p>INDICATIONS AND USAGE Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) Pauciarticular and Polyarticular Course MOBIC is indicated for relief of the signs and symptoms of pauciarticular or polyarticular course Juvenile Rheumatoid Arthritis in patients who weigh \geq 60 kg</p> <p>DOSAGE AND ADMINISTRATION Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) Pauciarticular and Polyarticular Course For the treatment of juvenile rheumatoid arthritis, the recommended oral dose of MOBIC is 7.5 mg once daily in children who weigh \geq 60 kg. There was no additional benefit demonstrated by increasing the dose above 7.5 mg in clinical trials.</p> <p>MOBIC tablets should not be used in children who weigh $<$ 60 kg.</p> <p>CLINICAL STUDIES Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) Pauciarticular and Polyarticular Course The use of MOBIC for the treatment of the signs and symptoms of pauciarticular or polyarticular course Juvenile Rheumatoid Arthritis in patients 2 years of age and older was evaluated in two 12-week, double-blind, parallel-arm, active-controlled trials.</p> <p>Both studies included three arms: naproxen and two doses of meloxicam. In both studies, meloxicam dosing began at 0.125 mg/kg/day (7.5 mg maximum) or 0.25 mg/kg/day (15 mg maximum), and naproxen dosing began at 10 mg/kg/day. One study used these doses throughout the 12-week dosing period, while the other incorporated a titration after 4 weeks to doses of 0.25 mg/kg/day and 0.375 mg/kg/day (22.5 mg maximum) of meloxicam and 15 mg/kg/day of naproxen.</p> <p>The efficacy analysis used the ACR Pediatric 30 responder definition, a composite of parent and investigator assessments, counts of active joints and joints with limited range of motion, and erythrocyte sedimentation rate. The proportion of responders were similar in all three groups in both studies, and no difference was observed between the meloxicam dose groups.</p>

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

【資料請求先】

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎 2 丁目 1 番 1 号

ThinkPark Tower

TEL : 0120-189-779, FAX : 0120-189-255

(受付時間) 9:00~18:00 (土・日・祝日・弊社休業日を除く)